



**HAL**  
open science

**Ciblage des tissus endométriaux par la  
 $16\alpha$ -[18F]fluoro- $17\beta$ -œstradiol (PET-[18F]FES) :  
résultats préliminaires dans le diagnostic de  
l'endométri**

A. George, Céline Lefebvre-Lacoeuille, Franck Lacoeuille, Pacôme Fosse,  
Francis Bouchet, Anne Croué, François Hindré, Philippe Descamps,  
Olivier-François Couturier

► **To cite this version:**

A. George, Céline Lefebvre-Lacoeuille, Franck Lacoeuille, Pacôme Fosse, Francis Bouchet, et al.. Ciblage des tissus endométriaux par la  $16\alpha$ -[18F]fluoro- $17\beta$ -œstradiol (PET-[18F]FES) : résultats préliminaires dans le diagnostic de l'endométri

**HAL Id: hal-03179476**

**<https://univ-angers.hal.science/hal-03179476>**

Submitted on 24 Mar 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



ELSEVIER  
MASSON



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com

Médecine Nucléaire 38 (2014) 439–448

Médecine  
Nucléaire  
Imagerie Fonctionnelle et Métabolique

Article original

# Ciblage des tissus endométriaux par la $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro- $17\beta$ -œstradiol (PET-[ $^{18}\text{F}$ ]FES) : résultats préliminaires dans le diagnostic de l'endométriose

*Effective targeting of endometrial tissue by  $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro- $17\beta$ -œstradiol (PET-[ $^{18}\text{F}$ ]FES): Preliminary results in the diagnosis of endometriosis*

A. George<sup>a</sup>, C. Lefebvre-Lacoeuille<sup>b,c</sup>, F. Lacoeuille<sup>a,c</sup>, P. Fosse<sup>a</sup>, F. Bouchet<sup>a</sup>,  
A. Croue<sup>d</sup>, F. Hindre<sup>c</sup>, P. Descamps<sup>b</sup>, O.-F. Couturier<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Service universitaire de médecine nucléaire, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France

<sup>b</sup> Service de gynéco-obstétrique, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers, France

<sup>c</sup> UMR\_S U1066, institut de biologie en santé, IRIS, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France

<sup>d</sup> Service d'anatomie pathologique, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers, France

Reçu le 1<sup>er</sup> octobre 2013 ; accepté le 24 avril 2014

Disponible sur Internet le 11 octobre 2014

## Résumé

**Objectifs.** – La tomographie par émission de positons (TEP) à la  $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro- $17\beta$ -œstradiol ([ $^{18}\text{F}$ ]FES) permet d'évaluer *in vivo* la densité tissulaire en récepteurs aux œstrogènes (RE). Cet article rapporte les premiers cas dans le diagnostic de l'endométriose.

**Patientes et méthodes.** – Dans le cadre de la mise en place du PHRC ENDOTEP, quatre patientes présentant des signes cliniques et morphologiques (échographie pelvienne  $\pm$  IRM) suspects d'endométriose ont bénéficié d'une TEP-[ $^{18}\text{F}$ ]FES avant cœlioscopie (analyse macroscopique et analyse histologique et immunohistochimique de l'expression en RE des lésions prélevées).

**Résultats.** – Chez les quatre patientes, le diagnostic d'endométriose a été retenu macroscopiquement et après analyse histologique d'au moins une lésion. Aucune captation de [ $^{18}\text{F}$ ]FES par les lésions d'endométriose n'a été observée chez les trois premières patientes sous traitement œstrogénostatif. La quatrième patiente non traitée et en première partie de cycle menstruel lors de la réalisation de la TEP-[ $^{18}\text{F}$ ]FES présentait en revanche une hyperfixation d'une lésion d'endométriose confirmée en cœlioscopie.

**Conclusion.** – Nous rapportons le premier cas de fixation de [ $^{18}\text{F}$ ]FES par une lésion d'endométriose. À travers le projet ENDOTEP, les performances de la TEP-[ $^{18}\text{F}$ ]FES pour le diagnostic d'endométriose seront évaluées chez des patientes ne recevant pas de traitement hormonal.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Tomographie par émission de positons (TEP) ;  $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro- $17\beta$ -œstradiol (FES) ; Récepteurs aux œstrogènes ; Endométriose ; Endomètre

## Abstract

**Objectives.** – Positron emission tomography with  $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro- $17\beta$ -œstradiol (PET-[ $^{18}\text{F}$ ]FES) is used to evaluate the *in vivo* tissue density in estrogen receptor (ER). We report here the first cases in the diagnosis of endometriosis.

**Patients and methods.** – Four patients with clinical and morphological signs (pelvic ultrasound  $\pm$  MRI) consistent with endometriosis were enrolled in this National Grant PHRC ENDOTEP. They underwent a PET-[ $^{18}\text{F}$ ]FES scan before laparoscopy (macroscopic and histological analysis, immuno-histochemical ER expression).

**Results.** – In the four patients, the diagnosis of endometriosis was confirmed on the typical macroscopic appearance of laparoscopy plus histological analysis of at least one lesion. No uptake of [ $^{18}\text{F}$ ]FES by endometriosis lesions was observed in the first three patients with estrogen-progestin therapy. The fourth patient, untreated and in the first part of the menstrual cycle when performing PET-[ $^{18}\text{F}$ ]FES, had however an increased [ $^{18}\text{F}$ ]FES uptake of one lesion of endometriosis confirmed by laparoscopy.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [ocouturier70@me.com](mailto:ocouturier70@me.com) (O.F. Couturier).

**Conclusion.** – We report here the first case of [ $^{18}\text{F}$ ]FES uptake by an endometriosis lesion. With the ENDOTEP trial, the performance of PET- $^{18}\text{F}$ ]FES for the diagnosis of endometriosis will be evaluated in patients who are not receiving hormone therapy.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Positron emission tomography (PET);  $16\alpha$ - $^{18}\text{F}$ ]fluoro- $17\beta$ -œstradiol ( $^{18}\text{F}$ ]FES); Estrogen receptor; Endometriosis; Endometrium

## 1. Introduction

Parmi les modèles d'interaction avec les tissus des médicaments radiopharmaceutiques (MRP), le plus connu est le modèle transporteur GLUT1- $^{18}\text{F}$ ]FDG utilisé en tomographie par émission de positons (TEP). D'autres MRP ont été développés ou sont encore en cours de développement pour pallier les insuffisances du  $^{18}\text{F}$ ]FDG, en particulier son manque de spécificité vis-à-vis du tissu tumoral. Parmi ces autres traceurs, certains reposent sur l'affinité d'un MRP pour un récepteur spécifique (modèle ligand-récepteur) et ouvrent de très nombreuses possibilités, que ce soit dans le cadre de l'immuno-TEP (modèle antigène-anticorps), d'interactions avec des récepteurs couplés à la protéine G (récepteurs de la somatostatine, bombésine, *gastrin-releasing peptide*...), du ciblage de l'intégrine alpha-v-bêta-3 ou de récepteurs hormonaux.

La TEP à la  $16\alpha$ - $^{18}\text{F}$ ]fluoro- $17\beta$ -œstradiol ( $^{18}\text{F}$ ]FES) repose sur le modèle ligand-récepteur, où la  $^{18}\text{F}$ ]FES se fixe sur les récepteurs aux œstrogènes (RE) intracellulaires. La TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES est une nouvelle modalité d'imagerie moléculaire permettant d'évaluer in vivo la richesse des tissus en RE actifs [1]. Les pathologies du sein et de l'endomètre sont les principaux modèles explorés en TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES, en rapport avec leur expression en RE [2–4]. Le principal intérêt de la TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES semble résider dans sa capacité à caractériser l'expression des RE au sein de l'organisme en un seul examen non invasif, ce qui représenterait une alternative non invasive et plus exhaustive aux biopsies, notamment à distance du bilan initial et lors de maladie multifocale ou métastatique en rechute [5].

Dans le cancer du sein, l'intensité de captation de la  $^{18}\text{F}$ ]FES en TEP reflète la densité tissulaire des RE, ce qui permet d'établir le statut RE de la tumeur primitive et de ses éventuelles métastases [6]. L'intensité de captation de la  $^{18}\text{F}$ ]FES semble également prédictive de la réponse aux traitements anti-hormonaux [7,8]. En sélectionnant les tumeurs RE+, candidates à la thérapie anti-hormonale, puis en évaluant précocement la réponse thérapeutique, la TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES s'inscrit dans une réelle approche « théranostique » [9,10].

Les données de la littérature sur la TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES dans l'exploration des pathologies de l'endomètre sont moins nombreuses. Les premières études publiées semblent montrer que la TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES pourrait permettre de visualiser les tumeurs bénignes et malignes de l'endomètre et mesurer leur densité en RE comme dans les tumeurs du sein, les pathologies bénignes de l'endomètre exprimant le plus fortement les RE et fixant le plus fortement également la  $^{18}\text{F}$ ]FES [11]. Notre équipe s'intéresse à ce nouveau traceur qui n'a pas

d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France à travers plusieurs projets de recherche précliniques et cliniques, notamment dans l'endométriose. Cet article rapporte les premiers cas de TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES dans l'endométriose.

## 2. Patientes et méthodes

### 2.1. Projet ENDOTEP

Le programme hospitalier de recherche clinique ENDOTEP<sup>®</sup> (PHRC interrégional 2010) est une étude prospective ouverte multicentrique ayant pour objectif principal d'évaluer les performances de la TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES pour établir le diagnostic d'endométriose, en comparaison à l'histologie (examen de référence) des prélèvements de la cœlioscopie. La population étudiée regroupe des femmes prises en charge pour une suspicion d'endométriose et pour lesquelles l'indication d'une première cœlioscopie est déjà posée. Les objectifs secondaires de l'étude sont de comparer les performances de la TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES à celles des autres techniques d'imagerie (échographie pelvienne et/ou IRM), de comparer la cartographie lésionnelle établie par la TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES à celle établie sous cœlioscopie, d'évaluer la corrélation entre l'intensité de fixation de la  $^{18}\text{F}$ ]FES et la quantification de l'expression des RE par immunohistochimie, d'évaluer la biodistribution de la  $^{18}\text{F}$ ]FES sur l'imagerie TEP et d'évaluer la toxicité éventuelle de la  $^{18}\text{F}$ ]FES, molécule sans AMM.

Le schéma de l'étude inclut la réalisation de la TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES lors du même cycle menstruel que la cœlioscopie, en dehors de la période menstruelle et avant le 15<sup>e</sup> jour du cycle menstruel. La réalisation de la cœlioscopie doit s'effectuer en insu des résultats de la TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES. Le projet de recherche ne modifie pas les stratégies diagnostiques et thérapeutiques habituelles (en dehors de la réalisation de la TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES et de l'examen immunohistochimique fait sur les prélèvements). La réalisation des autres examens d'imagerie (échographie pelvienne, IRM) n'est pas imposée et reste à l'appréciation de chaque praticien.

### 2.2. Patientes

Quatre patientes, âgées de 25, 26, 31 et 35 ans, présentant des signes cliniques (douleurs pelviennes, dysménorrhée, dyspareunie, infertilité) et morphologiques (échographie pelvienne ± IRM) suspects d'endométriose ont été incluses prospectivement dans le protocole de l'étude ENDOTEP après obtention de leur consentement éclairé (Tableau 1). Trois de ces quatre patientes (trois premières) recevaient un traitement hormonal (traitement médical de l'endométriose) au moment

Tableau 1  
Caractéristiques cliniques des patientes.  
*Clinical characteristics of patients.*

Patiente no.	Âge	Symptômes	Traitement hormonal reçu	Bilan d'imagerie
1	35	Algies pelviennes chroniques, douleurs mictionnelles, dysménorrhées et dyspareunies résistantes au traitement médical	Œstroprogestatif en continu depuis 6 mois	IRM et échographie pelviennes : nodule d'endométriome (20 mm) accolé à la partie postérieure de la vessie
2	25	Algies pelviennes chroniques, douleurs à l'exonération, dysménorrhées et dyspareunies résistantes au traitement médical	Œstroprogestatif en continu depuis 1 an	IRM et échographie pelviennes : nodule (11 mm) d'endométriome au niveau du ligament utéro-sacré gauche
3	26	Infertilité > 1 an, dysménorrhées	Progestatifs en continu depuis 2 mois	IRM et échographie pelviennes : endométriome ovarien gauche (4 cm), nodules d'endométriome vésicale (2,5 cm), du cul-de-sac vaginal postérieur et des ligaments utéro-sacrés
4	31	Algies pelviennes, infertilité > 3 ans	Aucun	Échographie pelvienne : endométriome de 6 cm de l'ovaire droit

de l'inclusion et de la réalisation de la TEP- $^{18}\text{F}$ FES. Deux étaient traitées par œstroprogestatifs en continu depuis, respectivement, 6 et 12 mois et la troisième était sous progestatifs depuis 2 mois. La dernière et quatrième patiente n'avait pas reçu de traitement hormonal depuis plus d'un an.

### 2.3. Imagerie TEP- $^{18}\text{F}$ FES

Après un jeûne minimal de 6 h, les patientes ont reçu une injection IV de 4 MBq/kg de  $^{18}\text{F}$ FES (laboratoires Cyclopharma Tours, France). L'injection était immédiatement suivie d'une acquisition dynamique de 20 minutes centrée sur le pelvis, puis d'une acquisition précoce débutant en moyenne 25 min (minimum–maximum : 22–34 min) après l'injection et d'une acquisition tardive débutant en moyenne 61 min (60–63 min) après l'injection, toutes les deux centrées sur la région abdomino-pelvienne avec une durée de 2 min 30 sec par pas. Les images étaient réalisées sur un appareil TEP/TDM GE Discovery ST (General Electric GE, Buck, France). L'acquisition TEP était précédée d'une acquisition tomographométrique (TDM 8 barrettes, 120 kV, 64 mAs, 3,75 mm d'épaisseur de coupe) pour la correction d'atténuation et le repérage anatomique grâce à la fusion des images TEP et TDM. Les images ont été analysées par des médecins nucléaires expérimentés sur une console d'interprétation Imagsys (Keosys, France) avant la transmission des résultats anatomopathologiques et immunohistochimiques. Tout foyer de fixation persistant sur les trois acquisitions et ne correspondant pas à une fixation physiologique de la FES a été considéré comme un foyer d'endométriome. L'intensité de captation de l'utérus et des lésions d'endométriome ont été quantifiées par mesure des SUV max, SUV peak (SUV moyenne la plus intense déterminée dans une sphère de 1 cm<sup>3</sup>) et SUV moyen (défini par un isocontour à 41 % du SUV peak) au sein de régions d'intérêt supérieures à 1 cm<sup>3</sup>. Les intensités de captation des différents organes (foie, vésicule biliaire, intestin grêle, côlon, vessie) ont été quantifiées par mesure du SUV max et les valeurs moyenne, minimale et maximale de SUV max de chaque organe ont été calculées. L'activité circulante et la captation non spécifique du traceur

(bruit de fond) ont été estimées grâce à une région d'intérêt volumique placée sur les tissus musculaires.

### 2.4. Chirurgie et analyse anatomo-pathologique

Les patientes n° 1 à 4 ont été explorées en cœlioscopie au bloc opératoire par un chirurgien gynécologique expérimenté, respectivement, 9, 2, 17 et 7 jours après l'examen TEP- $^{18}\text{F}$ FES. La cœlioscopie avait pour objectif de réaliser une cartographie de l'ensemble des lésions d'endométriome et de réaliser au minimum une biopsie lésionnelle pour confirmation histologique. En fonction de chaque situation clinique (patiente prise en charge pour infertilité ou pour symptomatologie douloureuse), une exérèse partielle ou totale des lésions retrouvées a été réalisée.

Les lésions prélevées ont été analysées en immunohistochimie (IHC) à la recherche de récepteurs aux œstrogènes de type  $\alpha$  (RE $\alpha$ ). Une lésion était considérée RE+ en IHC si plus de 10 % des noyaux étaient marqués.

## 3. Résultats

### 3.1. Étalon de référence : analyse histologique et immunohistochimique

Chez les quatre patientes, le diagnostic d'endométriome a été confirmé histologiquement sur au moins une biopsie lésionnelle conformément aux recommandations du Collège national des gynécologues obstétriciens français. Conformément à ces mêmes recommandations, l'exérèse chirurgicale n'a pas été réalisée pour certaines des lésions d'endométriome quand cette exérèse ne rentrait pas dans la prise en charge thérapeutique des patientes (patientes infertiles devant être prise en charge par fécondation in vitro). L'analyse histologique n'a donc pas été réalisée sur toutes les lésions visibles en cœlioscopie, mais l'aspect macroscopique de ces lésions étant typique et le diagnostic histologique d'endométriome étant posé chez les quatre patientes, toutes les lésions macroscopiquement typiques ont été considérées de nature endométriosique.

Tableau 2  
Résultats chirurgicaux, histologiques et d'imagerie.  
*Surgical, histological and imaging findings.*

Patiente no.	Lésions coelioscopiques	Histo	IHC	TEP-FES	Imagerie morphologique
1	Lésions d'endométriiose superficielle de la fossette ovarienne droite	+	Marquage de 80 % des noyaux	–	–
	Lésion d'endométriiose superficielle du ligament utéro-sacré gauche	+		–	–
	Nodule d'endométriiose de 2 cm de l'espace vésico-utérin	+		–	+
2	Lésion d'endométriiose profonde de 11 mm du ligament utéro-sacré gauche	+	Marquage de 30 à 50 % des noyaux	–	+
	Lésion d'endométriiose péritonéale superficielle de l'espace vésico-utérin	+		–	–
3	Endométriome de 5 cm de l'ovaire gauche	+	Marquage hétérogène, de 0 à 60 %	–	+
	Nodule d'endométriiose vésical de 2 cm	NR	NR	–	+
	Lésions d'endométriiose du cul-de-sac vaginal postérieur	NR	NR	–	+
	Lésions d'endométriiose du cul-de-sac vésico-utérin	NR	NR	–	–
4	Endométriome de 6 cm de l'ovaire droit	+	Marquage d'environ 20 % des noyaux	–	+
	Lésion profonde rétro-utérine gauche	NR	NR	+	–

Histo : histologie ; IHC : immunohistochimie ; NR : non réalisé (lésions non prélevées).

Les foyers d'endométriiose, localisés au sein de tissus de soutien de type fibro-musculaire, étaient mesurés au maximum à 1 mm de grand axe. L'étude immunohistochimique était en faveur d'une expression variable et hétérogène (0 à 80 %) des RE $\alpha$  au sein de l'ensemble des lésions d'endométriiose (Tableau 2).

### 3.2. Biodistribution de la [ $^{18}\text{F}$ ]FES

L'intensité de fixation de la [ $^{18}\text{F}$ ]FES a été gradée en 4 niveaux selon l'échelle visuelle définie de la manière suivante : le niveau 1 correspond à l'intensité de fixation musculaire (bruit de fond), le niveau 2 à une fixation

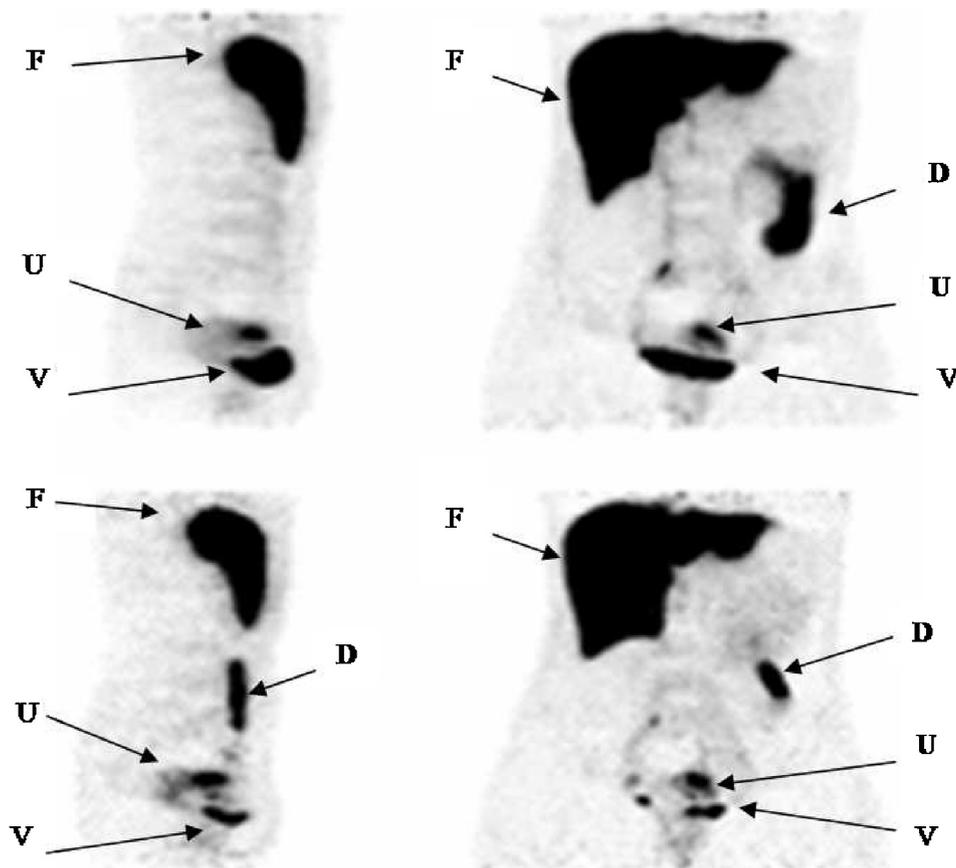


Fig. 1. Biodistribution de la [ $^{18}\text{F}$ ]FES (patiente n° 4). Coupes sagittales (à gauche) et coronales (à droite) aux temps précoce (en haut) et tardif (en bas). Fixations hépatiques (H) et intestinales (I) intenses, élimination urinaire du traceur au niveau des uretères et de la vessie (V) et captation physiologique marquée du [ $^{18}\text{F}$ ]FES par l'utérus (U).

*Biodistribution of [ $^{18}\text{F}$ ]FES (patient 4). Sagittal (left) and coronal (right) slices at early (top) and late (bottom) time. Liver (H) and intestinal (I) intense uptake, urinary excretion of the tracer in the ureters and bladder (V), and marked physiological uterine uptake (U).*

Tableau 3  
Intensité de fixation de l'utérus en TEP-FES.  
*Uterine uptake intensity in FES-PET.*

Patiente	Temps dynamique			Temps précoce			Temps tardif		
	SUV max	SUV peak	SUV moy	SUV max	SUV peak	SUV moy	SUV max	SUV peak	SUV moy
1	2,25	2,10	1,54	3,84	3,21	2,25	6,35	3,89	2,79
2	2,98	2,78	1,83	3,42	2,56	2,05	3,33	2,46	1,87
3	2,98	2,78	1,95	5,15	3,92	2,88	4,74	3,51	2,65
4	3,69	3,31	2,48	6,75	5,77	4,13	7,36	6,25	4,45
Moyenne ± DS	2,98 ± 0,59	2,74 ± 0,50	1,95 ± 0,39	4,79 ± 1,50	3,87 ± 1,39	2,83 ± 0,94	5,45 ± 1,78	4,03 ± 1,60	2,94 ± 1,08

intermédiaire entre les niveaux 1 et 3, le niveau 3 à l'intensité de fixation hépato-intestinale et le niveau 4 à l'intensité de fixation biliaire. Sur les 4 examens TEP- $^{18}\text{F}$ FES, une captation utérine de la  $^{18}\text{F}$ FES est visualisée (Fig. 1). L'intensité de fixation utérine de chaque patiente, de niveau 2 selon l'échelle visuelle, est donnée dans le Tableau 3. Cette fixation s'intensifie globalement avec le temps de captation, avec un SUV max moyen égal à  $2,98 \pm 0,59$  au temps dynamique,  $4,79 \pm 1,50$  au temps précoce et  $5,45 \pm 1,78$  au temps tardif. Les fixations physiologiques hépatiques, biliaires et intestinales sont visualisées (SUV max moyens respectifs au temps tardif :  $18,24 \pm 2,15$ ,  $216,20 \pm 62,67$  et  $27,56 \pm 15,29$ ), ainsi que l'élimination urinaire du radiotracer au niveau des reins, des uretères et de la vessie. Une faible fixation de la  $^{18}\text{F}$ FES, de niveau 1 selon l'échelle visuelle, est visualisée au niveau du côlon, des muscles, du myocarde (partiellement visualisée sur les coupes abdominales supérieures), de la rate, de l'estomac et du squelette. Les valeurs moyennes, minimales et maximales de SUV max par organe sont données dans le Tableau 4.

### 3.3. Lésions d'endométriase en TEP- $^{18}\text{F}$ FES versus imagerie conventionnelle

Les différentes lésions d'endométriase diagnostiquées en cœlioscopie sont décrites dans le Tableau 2. Il n'est pas visualisé de foyer d'endométriase en TEP- $^{18}\text{F}$ FES chez les patientes n° 1 à 3, toutes sous traitement hormonal. Sur les neuf lésions d'endométriase comptées en cœlioscopie chez ces trois patientes, quatre n'avaient pas été visualisées sur le bilan d'imagerie morphologique pré-opératoire (échographie et IRM). Deux lésions d'endométriase utéro-sacrées décrites en

Tableau 4  
Intensité de fixation tissulaire en TEP-FES.  
*FES-PET tissue uptake intensity.*

Tissu/organe	SUV max (temps précoce)			SUV max (temps tardif)		
	Moyenne	Min	Max	Moyenne	Min	Max
Foie	20,98	18,8	25,38	18,24	16,26	20,31
Vésicule	151,22	17,56	365,62	216,20	161,73	305,64
Grêle	13,77	12,6	14,56	27,56	17,53	50,34
Colon	1,09	0,86	1,48	1,10	0,84	1,31
Reins	2,8	2,3	3,11	3,17	2,78	3,65
Vessie	39,2	9,35	74,17	46,33	23,45	97,47
Muscle	1,02	0,83	1,24	0,84	0,65	1,12

Min : valeur minimale ; Max : valeur maximale.

IRM n'ont pas été confirmées en cœlioscopie chez la patiente n° 3.

Chez la patiente n°4, qui n'était pas sous traitement hormonal, un foyer d'endométriase est visualisé en TEP- $^{18}\text{F}$ FES sous forme d'un foyer hyperfixant de niveau 2 selon l'échelle visuelle en région pelvienne postérieure gauche sur les acquisitions dynamique, précoce et tardive (SUV max respectifs : 2,2, 3,1 et 3,9) (Fig. 2). Ce foyer correspondait en cœlioscopie à une lésion d'endométriase rétro-utérine gauche de 2 cm (Fig. 3), non visualisée sur l'échographie pré-opératoire : cette lésion est considérée « vrai-positif » en TEP- $^{18}\text{F}$ FES et « faux négatif » en échographie pelvienne endovaginale.

Une lésion d'allure kystique hypofixante avec un liséré normofixant en périphérie est visualisée, respectivement, en région ovarienne gauche et droite sur les TEP- $^{18}\text{F}$ FES des patientes n° 3 et 4. Ces lésions correspondant en cœlioscopie et sur le bilan d'imagerie morphologique à des endométriomes (lésions d'endométriase ovarienne) ont été considérées « faux négatifs » en TEP- $^{18}\text{F}$ FES (Fig. 4).

## 4. Discussion

Jusqu'à présent, l'imagerie TEP- $^{18}\text{F}$ FES a essentiellement été étudiée dans le cancer du sein et, secondairement, dans les pathologies utérines, le cancer ovarien et les méningiomes [4,12,13]. Plusieurs études ont montré une excellente corrélation entre la fixation de la  $^{18}\text{F}$ FES en TEP et la densité en RE in vitro au sein des lésions primitives ou métastatiques de néoplasie mammaire [2,3,9]. La TEP- $^{18}\text{F}$ FES pourrait être un outil intéressant pour évaluer le statut RE des patientes, notamment lorsque l'expression tissulaire en RE est hétérogène, lors de tumeurs multiples ou difficilement accessibles, dont les biopsies entraînent une morbidité non négligeable, ou au cours de l'évolution métastatique des néoplasies, où de nouveaux clones tumoraux présentant un statut RE différent de la tumeur initiale peuvent apparaître [5,14,15]. Ces changements phénotypiques ont été observés chez 20 à 35 % des patientes avec cancer du sein métastatique [4]. Plusieurs auteurs ont également étudié la place de la TEP- $^{18}\text{F}$ FES dans l'évaluation thérapeutique après traitement hormonal [5,7,10,16,17]. Les patientes répondeuses au tamoxifène (anti-œstrogène) présentaient un rehaussement métabolique en TEP- $^{18}\text{F}$ FDG, ou *metabolic flare*, s'accompagnant d'une diminution de fixation des lésions en

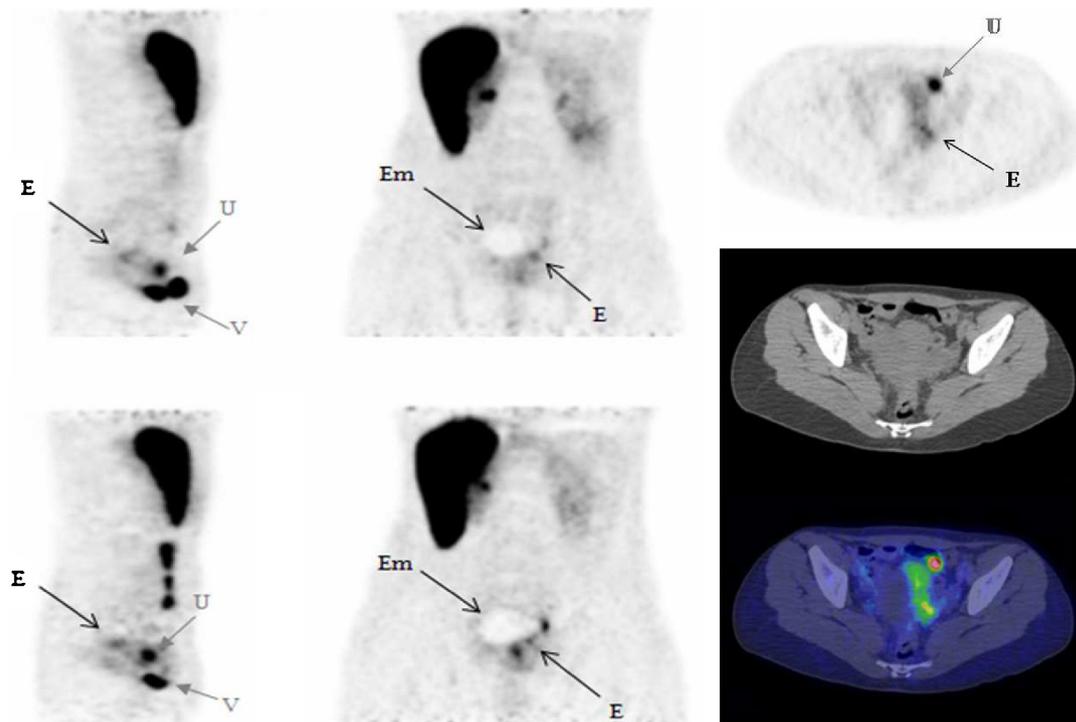


Fig. 2. Hyperfixation de la lésion d'endométriose de la patiente n° 4 en TEP- $^{18}\text{F}$ FES. De gauche à droite : coupes sagittales et coronales aux temps précoce (en haut) et tardif (en bas) et coupe axiale au temps tardif (TEP, TDM et TEP/TDM). Foyer d'hyperfixation pelvien postérieur gauche, se renforçant légèrement entre l'acquisition précoce (SUV max : 3,1) et l'acquisition tardive (SUV max : 3,9), correspondant à une lésion d'endométriose (E) utéro-sacrée. Lésion hypofixante d'allure kystique ovarienne droite, correspondant à un endométriome (Em). Fixation physiologique de l'utérus (U), du foie, de structures intestinales et activité urinaire au sein de la vessie (V).

Endometriosis lesion from patient 4 in FES-PET. From left to right: sagittal and coronal slices at early (top) and late (bottom) time, and axial slice at late time (PET, CT and PET/CT). Left-posterior pelvic focus uptake (E), strengthened slightly between early acquisition (SUV max: 3.1) and late acquisition (SUV max: 3.9), corresponding to a uterosacral endometriosis lesion. Right ovarian cystic lesion without significant uptake, corresponding to an endometrioma (Em). Physiological uterine (U), liver and intestinal structures uptake and urinary activity in the bladder (V).

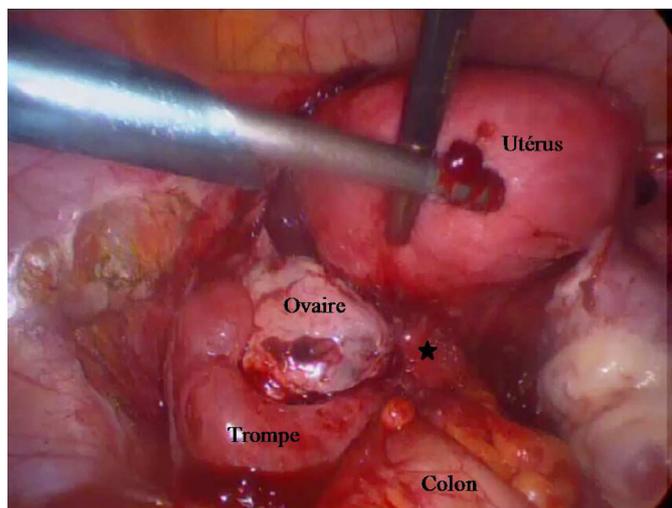


Fig. 3. Aspect coelioscopique de la lésion d'endométriose utéro-sacrée hyperfixante en TEP- $^{18}\text{F}$ FES (patiente n° 4) : lésion d'endométriose (étoile noire) rétro-utérine gauche de 2 cm, accolée à la face postérieure de l'utérus, à l'annexe gauche et au côlon sigmoïde.

Coelioscopic aspect of endometriosis lesion with uptake in  $^{18}\text{F}$ FES-PET (patient 4): left retro-uterine endometriosis lesion (black star) of 2 cm abutting the posterior face of the uterus, left annex and sigmoid colon.

TEP- $^{18}\text{F}$ FES sur les images réalisées 7 à 10 jours après l'instauration du traitement hormonal, contrairement aux patientes non répondeuses [16]. Il existe vraisemblablement une corrélation entre l'intensité de fixation de la  $^{18}\text{F}$ FES et la réponse tumorale. Aucune patiente négative en  $^{18}\text{F}$ FES après analyse qualitative ou quantitative ne semble répondre aux traitements hormonaux [10,17]. En revanche, une fixation élevée de la  $^{18}\text{F}$ FES sur la TEP pré-thérapeutique semble pouvoir prédire une bonne réponse à l'hormonothérapie [10,18].

Les données de la littérature concernant la place de la TEP- $^{18}\text{F}$ FES dans les tumeurs utérines sont relativement récentes. L'intensité de captation de la  $^{18}\text{F}$ FES dépend du degré de différenciation fonctionnelle du tissu, c'est-à-dire de sa densité en RE : plus une lésion utérine est différenciée, plus sa densité en RE et son intensité de fixation en TEP- $^{18}\text{F}$ FES seront élevées. En 2008, Tsujikawa et al. ont étudié 38 patientes présentant des tumeurs utérines bénignes ou malignes en  $^{18}\text{F}$ FDG et  $^{18}\text{F}$ FES. Les patientes avec adénocarcinome endométriode présentaient des SUV moyens plus élevés en  $^{18}\text{F}$ FDG ( $9,6 \pm 3,3$ ) qu'en  $^{18}\text{F}$ FES ( $3,8 \pm 1,8$  ;  $p < 005$ ), alors que les patientes avec hyperplasie endométriale ou léiomyome présentaient des SUV moyens plus élevés en  $^{18}\text{F}$ FES (respectivement  $7,0 \pm 2,9$  et  $4,2 \pm 2,4$ ) qu'en

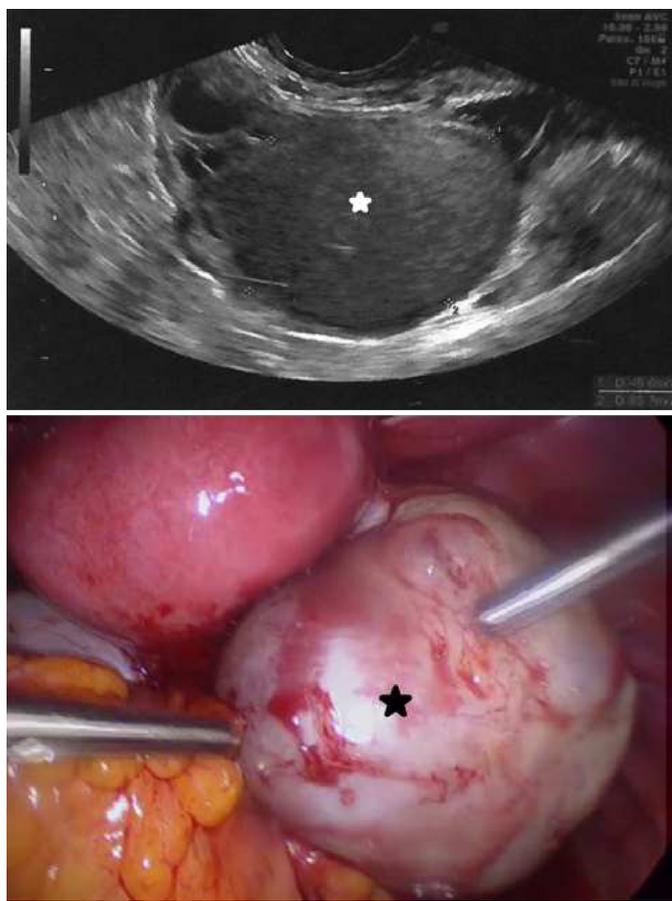


Fig. 4. Aspect coelioscopique (étoile noire) et échographique (étoile blanche) de l'endométriome de la patiente n° 4 : endométriome de 6 cm de l'ovaire droit, au contact de l'utérus.

*Coelioscopic (black star) and echographic (white star) aspect of endometrioma from patient 4: 6 cm-endometrioma of the right ovary, in contact with the uterus.*

[<sup>18</sup>F]FDG (respectivement,  $1,7 \pm 0,3$  et  $2,2 \pm 1,1$  ;  $p < 0,05$ ). La captation du traceur chez les patientes avec adénocarcinome endométrioloïde était significativement plus élevée en [<sup>18</sup>F]FDG et plus faible en [<sup>18</sup>F]FES par rapport aux patientes avec hyperplasie de l'endomètre. Chez les patientes avec sarcome utérin, la fixation était significativement plus élevée en [<sup>18</sup>F]FDG et plus faible en [<sup>18</sup>F]FES comparativement aux patientes avec léiomyome. Ainsi, les deux traceurs, [<sup>18</sup>F]FDG et [<sup>18</sup>F]FES, apportaient des informations physiopathologiques complémentaires pouvant orienter le diagnostic différentiel des tumeurs utérines [11].

L'endométriose est une affection gynécologique fréquente et complexe qui touche 6 à 10 % des femmes en âge de procréer [19]. Elle est définie comme l'implantation de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. Le pelvis est le site le plus fréquemment touché, même si quasiment tous les organes peuvent être atteints. L'endométriose peut être asymptomatique et être découverte de manière fortuite. Elle peut aussi être responsable de symptômes variés incluant dysménorrhée, dyspareunie, douleurs pelviennes chroniques parfois très invalidantes et infertilité, avec des répercussions psychologiques et sociales importantes. Le délai entre le début des

symptômes et le diagnostic est souvent de plusieurs années. Selon l'hypothèse la plus largement acceptée, l'endométriose proviendrait initialement de l'implantation péritonéale de tissu endométrial reflué de manière rétrograde par les trompes en période menstruelle, mais sa physiopathologie exacte reste mal connue. En cas d'endométriose douloureuse, un traitement hormonal visant à l'obtention d'une aménorrhée (contraceptifs œstroprogestatifs en continu, progestatifs, danazol ou analogues de la Gn-RH) et/ou un traitement chirurgical est proposé, mais les récives sont possibles, plus fréquentes lors de prises en charge tardives et de chirurgie incomplète [20]. Le retard diagnostique s'explique par l'absence de symptomatologie pathognomonique, le manque de sensibilité de l'examen clinique, normal dans plus de 40 % des cas et les limites des examens complémentaires, échographie pelvienne endovaginale et IRM. À l'heure actuelle, le diagnostic définitif d'endométriose et l'évaluation de son extension lésionnelle nécessitent la réalisation d'une coelioscopie avec biopsie et analyse histologique dans la mesure du possible d'au moins une zone pathologique [20]. Les contraintes imposées par cette exploration chirurgicale peuvent participer, notamment chez les patientes jeunes, au retard de sa réalisation et ainsi au retard diagnostique. Une nouvelle technique d'imagerie permettant de détecter correctement et de manière non invasive les lésions d'endométriose permettrait de poser le diagnostic plus précocement et d'éviter l'exploration chirurgicale dans certains cas. Les lésions d'endométriose, dont le développement et la croissance sont œstrogéno-dépendants, expriment des RE : ce sont donc des lésions bénignes qui pourraient potentiellement être détectées en TEP-[<sup>18</sup>F]FES.

La [<sup>18</sup>F]FES n'ayant pas d'AMM en France, la première phase du projet ENDOTEP a notamment été consacrée à la rédaction des documents administratifs, la mise au point de la radiosynthèse, les études de toxicologie avant l'obtention des autorisations par les autorités de régulation française ANSM, ASN et CPP, pour la production de la [<sup>18</sup>F]FES uniquement dans le cadre de l'essai ENDOTEP par l'industriel Cyclopharma dans un de ses sites de production autorisé lui-même pour cette recherche. Ceci explique le délai entre l'obtention du financement du PHRC en 2010 et les premiers résultats que nous rapportons dans cet article.

À notre connaissance, la TEP-[<sup>18</sup>F]FES n'a jamais été étudiée jusqu'à présent dans l'endométriose. Notre objectif principal avec ce PHRC interrégional repose sur l'hypothèse que la TEP-[<sup>18</sup>F]FES reflétant la richesse des tissus en RE, elle pourrait permettre d'identifier des lésions d'endométriose qui, par définition, correspondent à du tissu endométrioloïde (naturellement riche en RE) implanté en dehors de la cavité utérine. Une seule des quatre patientes a présenté une lésion d'endométriose en TEP-[<sup>18</sup>F]FES, confirmée en coelioscopie par un aspect macroscopique typique, mais non détectée par l'échographie endovaginale pré-opératoire. L'échographie pelvienne est un examen complémentaire de première intention en cas de suspicion d'endométriose, du fait de son accessibilité et de sa facilité de réalisation, mais elle présente une sensibilité variant entre 10 et 90 % en fonction de la localisation anatomique des lésions et est, en général, moins performante

pour détecter les lésions profondes que superficielles [21]. Les lésions superficielles ont une infiltration en profondeur n'excédant pas 2 ou 3 mm à la surface du péritoine, de la séreuse des organes pelviens (utérus, vagin, rectum, sigmoïde, vessie, trompes) ou de la corticale ovarienne. Les lésions profondes sont sous-péritonéales caractérisées par une pénétration dans l'espace rétropéritonéal et/ou dans la paroi des organes pelviens (vessie, uretère, rectum, vagin, ligaments utéro-sacrés...) à une profondeur d'au moins 5 mm [22]. Dans notre étude, l'IRM a également détecté des lésions d'endométriose utéro-sacrées, non confirmées par l'examen cœlioscopique de référence et, inversement, n'a pas détecté certaines lésions prouvées en cœlioscopie. Considérée comme la technique d'imagerie de référence pour le diagnostic d'endométriose profonde car elle permet d'avoir une vue complète du pelvis, l'IRM est habituellement plus performante que l'échographie pelvienne. Elle a cependant une sensibilité très variable, estimée entre 23 et 89 % en fonction des études et surtout de la localisation anatomique des lésions [23]. La TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES pourrait être intéressante dans la détection des lésions d'endométriose profonde, pathologie où l'imagerie morphologique n'apparaît pas optimale. Enfin, si on se réfère à l'objectif principal de l'étude qui est de faire le diagnostic d'endométriose, la fixation d'une seule lésion est a priori suffisante car spécifique de tissus riches en RE. La TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES pourrait alors être utilisée comme un outil diagnostique non invasif plus spécifique que l'échographie et l'IRM.

Aucune lésion d'endométriose n'a été visualisée en TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES chez les patientes en aménorrhée thérapeutique car recevant un traitement hormonal en continu. Chez ces mêmes patientes, on observe une fixation physiologique de l'endomètre plus faible que chez la patiente en 1<sup>re</sup> partie de cycle (patiente n° 4), en rapport avec la mise au repos de leur endomètre qui s'atrophie sous traitement hormonal et exprime moins de RE. La fixation physiologique de l'endomètre, supérieure à celle du myomètre, a déjà été étudiée dans la littérature. Dans l'étude de Tsuchida et al., la fixation de l'endomètre était significativement supérieure en première partie de cycle qu'en seconde partie ( $\text{SUV} = 6,0 \pm 1,0$  en phase proliférative vs  $4,0 \pm 1,3$  en phase sécrétoire ;  $p = 0,022$ ) et dépendait du taux d'œstrogènes circulants [24]. Les lésions d'endométriose des patientes sous traitement hormonal subissent probablement le même sort que l'endomètre mis au repos et une modulation de l'expression tissulaire en RE pourrait expliquer l'absence de visualisation des lésions d'endométriose chez ces trois patientes. L'analyse immunohistochimique de ces lésions d'endométriose était globalement hétérogène entre les patientes (0 à 80 %), mais aussi entre les lésions d'une même patiente. Il faut rappeler que l'analyse immunohistochimique n'identifiait que les RE $\alpha$  et non les RE $\beta$ . Cette hétérogénéité de l'expression des sous-types de RE pourrait être rapprochée de ce qui a été rapporté dans les endomètres atrophiques (patientes ménopausées traitées par tamoxifène), où il a été mis en évidence des quantités de RE similaires à celles trouvées chez des patientes non traitées, mais avec une proportion de RE $\beta$  plus importante que celle de RE $\alpha$  [25]. Cette explication pourrait donc aussi être reprise pour

notre étude, le traitement œstrogéstatif ayant pu aussi conduire à une modulation de l'activation/expression des sous-types de RE. Enfin, l'absence de visualisation en TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES des foyers exprimant des RE pourrait aussi s'expliquer en partie par le fait que les plus volumineux foyers d'endométriose positifs aux RE restaient de taille millimétrique. Deux lésions ovariennes kystiques (endométrions) ont été visualisées sous la forme de volumineuses lésions hypofixantes en TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES, ne présentant pas de franc rehaussement de fixation périphérique : ces lésions kystiques, majoritairement liquidiennes, présentent probablement une composante tissulaire RE+ (paroi kystique) trop faible pour être nettement visualisée en TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES (effet de volume partiel), même si l'analyse immunohistochimique retrouvait une expression de RE. L'acquisition TDM (non injectée) couplée à la TEP n'a pas non plus permis de repérer les lésions d'endométriose pelvienne, en dehors cependant des lésions hypodenses kystiques (endométrions). Le scanner n'est habituellement pas indiqué dans les pathologies gynécologiques pelviennes, car bien moins performant que l'IRM dans cette indication [23]. La fusion d'images TEP et IRM pourrait permettre de pallier les insuffisances du scanner de repérage dans cette indication. Nos premiers résultats montrant que la TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES ne détecte pas les lésions d'endométriose chez les patientes en aménorrhée thérapeutique vont nous conduire à préciser dans les critères d'inclusion la nécessité de ne pas avoir pris ou d'arrêter tout traitement hormonal entre 1 à 3 mois précédents la TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES. Ces résultats incitent également à réaliser la TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES chez les patientes en première partie de cycle, période où l'expression endométriale des RE apparaît maximale et où les chances de détecter les lésions d'endométriose apparaissent optimales. En effet, il existe une variation cyclique de l'expression des RE sous la dépendance des œstrogènes pendant la période de la reproduction, l'endomètre subit des modifications morphologiques et physiologiques caractérisées par une croissance (phase proliférative, première partie du cycle), une différenciation sécrétoire (seconde partie) et, en l'absence de fécondation, une menstruation et une régénération. Lors de la première partie du cycle menstruel, les œstrogènes se fixent sur les récepteurs RE, ce qui conduit à la production de différentes protéines dont les RE eux-mêmes et les récepteurs à la progestérone (préparant ainsi la seconde partie du cycle). L'activation des RE par les œstrogènes conduit également à l'activation de voie signalitique, notamment de prolifération cellulaire (responsable également de la prolifération des lésions d'endométriose). Les RE diminuent ensuite puis disparaissent pendant la phase sécrétoire à la fois dans l'épithélium et le stroma [25].

Plusieurs limites techniques de l'imagerie TEP- $^{18}\text{F}$ ]FES peuvent être soulevées à travers ces quatre premiers cas. Tout d'abord, l'interprétation des images à l'étage abdominal peut être rendue difficile en raison d'une importante fixation digestive de la  $^{18}\text{F}$ ]FES. En effet, le traceur injecté est rapidement extrait de la circulation sanguine par le foie, où il est métabolisé. Il est ensuite excrété par les voies biliaires dans l'intestin grêle où se produit une réabsorption intestinale avant d'être éliminé par voie urinaire. Cette biodistribution de la

[<sup>18</sup>F]FES est à l'origine d'une activité hépato-biliaire pouvant être associée à des fixations intestinales particulièrement intenses (SUV max moyen évalué respectivement à  $18,24 \pm 2,15$ ,  $216,20 \pm 62,67$  et  $27,56 \pm 15,29$  au niveau du foie, de la vésicule biliaire et de l'intestin grêle). La clairance de la [<sup>18</sup>F]FES est rapide et seuls 20 % du traceur ne sont pas métabolisés 20 min après l'injection, les métabolites radio-marqués étant responsables d'un bruit de fond relativement constant et homogène sur les images après ces 20 premières minutes. Ainsi, le début des acquisitions rapidement après ou en même temps que l'injection permettrait une bonne visualisation des tissus riches en RE [4]. Le jeûne de 6 h préconisé chez nos patientes afin de diminuer l'excrétion hépato-biliaire et intestinale de la [<sup>18</sup>F]FES n'a pas permis de s'affranchir des fixations intestinales. En revanche, la réalisation d'images précoces à 20 min puis tardives à 60 min a permis de s'assurer de l'origine digestive physiologique des fixations abdominales lorsqu'elles se déplaçaient entre les deux séries d'images. L'acquisition dynamique précoce semblait également intéressante car aucune fixation digestive pelvienne n'était visualisée sur ces images réalisées dans les 20 premières minutes suivant l'injection et l'activité urinaire au sein de la vessie était limitée, voire nulle. Enfin, dans les cas que nous rapportons, aucune lésion d'endométriose abdominale n'a été mise en évidence en cœlioscopie.

Différents analogues fluorés de l'œstradiol ont été étudiés et pourraient concurrencer, voire remplacer, un jour la [<sup>18</sup>F]FES. Certains n'ont pas connu de développement clinique parce qu'ils présentaient une affinité pour les RE inférieure à celle de la [<sup>18</sup>F]FES ou une affinité trop faible pour la *sex hormone binding globulin* (SHBG), protéine de transport permettant le passage intracellulaire de l'œstradiol et de ses analogues fluorés [26]. En revanche, les difluoro-œstradiols ont été décrits comme plus stables in vivo que la [<sup>18</sup>F]FES car l'adjonction d'un second atome de fluor-18 en position 2- ou 4- de la molécule de [<sup>18</sup>F]FES diminue leur catabolisme [27]. L'un d'eux, le 4-fluoro-11beta-methoxy-16alpha-18F-fluoroœstradiol (4FMFES), a prouvé son efficacité préclinique : il présenterait une captation utérine plus élevée que la [<sup>18</sup>F]FES chez la femelle rat immature et un meilleur contraste, ainsi qu'une captation par les tumeurs RE+ plus élevée que la [<sup>18</sup>F]FES chez la souris [28,29]. Beauregard et al. ont publié en 2009 la première étude clinique de phase I évaluant la biodistribution du 4FMFES et démontrant une bonne captation utérine du traceur et l'absence d'effets indésirables chez 10 femmes saines [30]. L'efficacité clinique de ce nouveau traceur des RE reste à démontrer chez des patientes avec tumeurs RE+.

## 5. Conclusion

Dans cet article, nous rapportons le premier cas de fixation de [<sup>18</sup>F]FES par une lésion d'endométriose (patiente N°4). Chez les trois premières patientes, en aménorrhée thérapeutique lors de la TEP-[<sup>18</sup>F]FES, les lésions d'endométriose n'ont pas été détectées, probablement du fait d'une modulation de l'expression des RE sous traitement hormonal. Ces premiers résultats incitent à réaliser les examens en première partie de

cycle menstruel et après sevrage en traitement hormonal. La production de [<sup>18</sup>F]FES dans le cadre du PHRC ENDOTEP est autorisée depuis le second semestre 2013 et le PHRC va maintenant pouvoir ouvrir les autres centres investigateurs.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. *Clin Cancer Res* 2003;96:1980–9.
- [2] Mintun MA, Welch MJ, Siegel BA, Mathias CJ, Brodack JW, McGuire AH, et al. Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors. *Radiology* 1988;169:45–8.
- [3] Peterson LM, Mankoff DA, Lawton T, Yagle K, Schubert EK, Stekhova S, et al. Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with PET and 18F-fluoroestradiol. *J Nucl Med* 2008;49:367–74.
- [4] Sundararajan L, Linden HM, Link JM, Krohn KA, Mankoff DA. 18F-fluoroestradiol. *Semin Nucl Med* 2007;37:470–6.
- [5] Kostakoglu L. Radionuclide response assessment of breast cancer. *Semin Nucl Med* 2013;43:299–316.
- [6] Linden HM, Dehdashti F. Novel methods and tracers for breast cancer imaging. *Semin Nucl Med* 2013;43:324–9.
- [7] McGuire AH, Dehdashti F, Siegel BA, Lyss AP, Brodack JW, Mathias CJ, et al. Positron tomographic assessment of 16 alpha-[18F] fluoro-17 beta-estradiol uptake in metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1991;32:1526–31.
- [8] Peterson LM, Kurland BF, Link JM, Schubert EK, Stekhova S, Linden HM, et al. Factors influencing the uptake of 18F-fluoroestradiol in patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Nucl Med Biol* 2011;38:969–78.
- [9] Dehdashti F, Mortimer JE, Siegel BA, Griffeth LK, Bonasera TJ, Fuseselman MJ, et al. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG-PET and in vitro receptor assays. *J Nucl Med* 1995;36:1766–74.
- [10] Linden HM, Stekhova SA, Link JM, Gralow JR, Livingston RB, Ellis GK, et al. Quantitative fluoroestradiol positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2793–9.
- [11] Tsujikawa T, Yoshida Y, Mori T, Kurokawa T, Fujibayashi Y, Kotsuji F, et al. Uterine tumors: pathophysiologic imaging with 16alpha-[18F] fluoro-17beta-estradiol and 18F fluoro-deoxyglucose PET – initial experience. *Radiology* 2008;248:599–605.
- [12] Moresco RM, Scheithauer BW, Lucignani G, Lombardi D, Rocca A, Losa M, et al. Oestrogen receptors in meningiomas: a correlative PET and immunohistochemical study. *Nucl Med Commun* 1997;18:606–15.
- [13] Yoshida Y, Kurokawa T, Tsujikawa T, Okazawa H, Kotsuji F. Positron emission tomography in ovarian cancer: 18F-deoxy-glucose and 16alpha-18F-fluoro-17beta-estradiol PET. *J Ovarian Res* 2009;2:7. <http://dx.doi.org/10.1186/1757-2215-2-7>.
- [14] Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Katzenellenbogen JA, Fracasso P, Welch MJ. Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose and 16alpha-[18F]fluoro-17beta-estradiol in breast cancer: correlation with estrogen receptor status and response to systemic therapy. *Clin Cancer Res* 1996;2:933–9.
- [15] Yang Z, Sun Y, Zhang Y, Xue J, Wang M, Shi W, et al. Can fluorine-18 fluoroestradiol positron emission tomography-computed tomography demonstrate the heterogeneity of breast cancer in vivo? *Clin Breast Cancer* 2013;13:359–63.
- [16] Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of “metabolic flare” to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *Eur J Nucl Med* 1999;26:51–6.

- [17] Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2797–803.
- [18] Dehdashti F, Mortimer JE, Trinkaus K, Naughton MJ, Ellis M, Katzenellenbogen JA, et al. PET-based estradiol challenge as a predictive biomarker of response to endocrine therapy in women with estrogen-receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:509–17.
- [19] Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010;362:2389–98.
- [20] Poncelet C, Ducarme G. Endometriosis: good practice rules for diagnostic laparoscopy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007;36:135–40.
- [21] Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Daraï E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:1825–33.
- [22] Fritel X. Endometriosis anatomoclinical entities. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007;36:113–8.
- [23] Jarlot C, Anglade E, Paillocher N, Moreau D, Catala L, Aubé C. MR imaging features of deep pelvic endometriosis: correlation with laparoscopy. *J Radiol* 2008;89:1745–54.
- [24] Tsuchida T, Okazawa H, Mori T, Kobayashi M, Yoshida Y, Fujibayashi Y, et al. In vivo imaging of estrogen receptor concentration in the endometrium and myometrium using FES PET – influence of menstrual cycle and endogenous estrogen level. *Nucl Med Biol* 2007;34:205–10.
- [25] Bergeron C. Effect of oestrogens and antiestrogens on the endometrium. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30:933–7.
- [26] Couturier O, Luxen A, Chatal JF, Vuillez JP, Rigo P, Hustinx R. Fluorinated tracers for imaging cancer with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1182–206.
- [27] Benard F, Ahmed N, Beauregard JM, Rousseau J, Aliaga A, Dubuc C, et al. [18F]fluorinated estradiol derivatives for oestrogen receptor imaging: impact of substituents, formulation and specific activity on the biodistribution in breast tumour-bearing mice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1473–9.
- [28] Seimbille Y, Rousseau J, Benard F, Morin C, Ali H, Avvakumov G, et al. 18F-labeled difluoroestradiols: preparation and preclinical evaluation as estrogen receptor-binding radiopharmaceuticals. *Steroids* 2002;67:765–75.
- [29] Paquette M, Phoenix S, Ouellet R, Langlois R, van Lier JE, Turcotte EE, et al. Assessment of the novel estrogen receptor PET tracer 4-fluoro-11beta-methoxy-16alpha-[F]fluoroestradiol (4FMFES) by PET imaging in a breast cancer murine model. *Mol Imaging Biol* 2013;15:625–32.
- [30] Beauregard JM, Croteau E, Ahmed N, van Lier JE, Benard F. Assessment of human biodistribution and dosimetry of 4-fluoro-11beta-methoxy-16alpha-18F-fluoroestradiol using serial whole-body PET/CT. *J Nucl Med* 2009;50:100–7.