

# Minocycline en prévention des éruptions cutanées à l'erlotinib pour les patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules

Jean-François Tessier<sup>1,2</sup>, B.Pharm., M.Sc., Pierre-Yves Gagnon<sup>3</sup>, B.Pharm., M.Sc., Jimmy Côte<sup>3,4</sup>, B.Pharm., M.Sc., Benoît Drolet<sup>5,6</sup>, B.Pharm., Ph.D.

<sup>1</sup>Pharmacien, CSSS La Pommeraie, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, Cowansville (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Candidat au Programme de maîtrise en pharmacie d'hôpital de la Faculté de pharmacie, Université Laval, Laval, Québec (Québec) Canada, au moment de la rédaction;

<sup>3</sup>Pharmacien, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Professeur de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Chercheur, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Professeur agrégé, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 16 octobre 2012; Accepté après révision par les pairs le 11 février 2013

## Résumé

**Objectif :** Évaluer l'hypothèse selon laquelle la minocycline réduirait les éruptions cutanées associées à l'erlotinib, tout en étant bien tolérée.

**Méthodologie :** Étude rétrospective évaluant les effets d'une intervention. L'administration de la minocycline à 100 mg deux fois par jour a commencé la journée précédant la première dose d'erlotinib. Un journal de bord était fourni aux patients afin qu'ils notent les effets indésirables. La tolérance à la minocycline et à l'erlotinib était également évaluée.

**Résultats :** Trente-trois patients ont été inclus. Dix-sept patients (51,5 %) ont présenté des éruptions cutanées légères. Aucun patient n'a développé de toxicité grave secondaire à l'erlotinib, seulement un patient (3 %) a subi une toxicité modérée et 15 patients n'ont pas eu d'éruptions (45,5 %). Six patients (18 %) ont cessé de prendre l'erlotinib à cause d'effets indésirables d'origine non cutanée. Onze patients (33 %) ont cessé de prendre la minocycline en raison de ses effets indésirables. Seulement cinq patients (15 %) ont rempli correctement leur journal de bord.

**Conclusion :** La minocycline a diminué l'incidence globale des éruptions cutanées, y compris celles de grade élevé. La minocycline a été relativement bien tolérée. Cependant, le journal de bord n'a pas été un outil adéquat pour permettre de mesurer l'incidence des éruptions cutanées.

**Mots-clés :** Cancer du poumon non à petites cellules, erlotinib, éruptions cutanées, facteur de croissance épidermique, inhibiteur de la tyrosine kinase, minocycline

## Introduction

Au Canada, le cancer du poumon est le type de cancer le plus meurtrier et le deuxième en importance dans la population, tant chez les femmes que chez les hommes. Selon la Société canadienne du cancer, ce cancer représente 14 % de tous les cancers diagnostiqués en 2012, pour un total de 20 000 à 25 000 nouveaux cas<sup>1</sup>. Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) est une maladie au pronostic sombre avec une survie moyenne de cinq ans pour 13 à 19 % des patients, tous les stades de la maladie confondus. Il représente 75 à 80 % de tous les cancers du poumon<sup>1,2</sup>. Lors du diagnostic initial, environ la moitié des patients ont une maladie de stade avancé (IIIb et IV)<sup>3,4</sup>. Leur taux de récurrence est élevé après une première ligne de chimiothérapie, mais des options de deuxième et troisième ligne sont disponibles.

Parmi celles-ci, l'erlotinib, un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), est administré oralement à raison de 150 mg une fois par jour<sup>5</sup>. Dans le CPNPC, l'amplification et la mutation du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) sont des mécanismes importants dans la tumorigenèse de ce type de cancer<sup>6</sup>. En effet, l'EGFR est surexprimé dans 40 à 80 % des cas de CPNPC. De plus, des études récentes ont démontré que l'erlotinib peut être utilisé en première ligne pour certains patients ayant une tumeur portant une mutation activatrice de l'exon 19 ou 21 du gène *egfr*, qui est présente chez 10 % des patients atteints de CPNPC<sup>7,8</sup>. Pour ces patients, l'erlotinib permet d'augmenter significativement le temps sans progression de la maladie, comparativement à une chimiothérapie standard comprenant un doublet à base de platine.

Bien que l'erlotinib ait un profil d'innocuité supérieur à la chimiothérapie conventionnelle, il cause tout de même un effet indésirable majeur se développant dans les premières semaines de traitement. Il s'agit d'éruptions cutanées papulopustulaires localisées principalement au visage, à la tête et au tronc. Ces éruptions folliculocentriques présentent plusieurs similarités avec l'acné, tout en étant stériles. Cet effet est souvent accompagné d'inconfort (démangeaisons, brûlures, douleur) et d'une altération visible de l'apparence physique, qui peut être irréversible<sup>9</sup>. L'incidence des éruptions en présence d'erlotinib est d'environ 75 %.

Les études publiées antérieurement (BR21 et EURTAC) affichent une incidence globale d'éruptions de 76 % et 80 % avec des éruptions de grades modérés à élevés ( $\geq 2$  selon l'échelle du *National Cancer Institute* (NCI) respectivement versions 2.0 et 3.0) respectivement de 9 % et 13 %<sup>8,10</sup>. De plus, une étude interne réalisée à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) a révélé des résultats similaires alors que 77 % des patients ont développé des éruptions cutanées, dont 14 % de grade élevé<sup>11</sup>.

Dans l'étude BR21, le traitement à l'erlotinib a dû être interrompu chez environ 10 % des patients à cause des éruptions cutanées<sup>10</sup>. Ces effets indésirables sont majoritairement d'intensité légère à modérée et peuvent se résoudre spontanément avec la poursuite du traitement. Ils ne constituent donc pas une contre-indication<sup>12</sup>. Cependant, certaines personnes ont des éruptions persistantes ou débilitantes. Dans ces cas, on doit parfois diminuer la dose ou cesser le traitement. Donc, ces effets peuvent être une cause directe d'obscureté au traitement, de diminution de dose ou d'arrêt prématuré de l'erlotinib. Puisque certaines études laissent entendre que le contrôle des éruptions cutanées chez les patients recevant un EGFRi peut corrélérer avec un taux de survie augmenté, il est donc important de prendre en charge adéquatement cet effet indésirable afin d'éviter une modification de la thérapie<sup>13</sup>.

La gestion des éruptions cutanées causées par les EGFRi comprend l'utilisation de crèmes hydratantes, de clindamycine ou de corticostéroïdes, un traitement avec une tétracycline orale et parfois, une diminution de la dose de l'EGFRi<sup>14-17</sup>. Pour éviter ce changement posologique, certains auteurs ont cherché un moyen de prévenir les éruptions. Comme les tétracyclines à haute dose peuvent avoir un effet anti-inflammatoire et que les éruptions cutanées aux EGFRi ont une composante inflammatoire importante similaire à celle de l'acné vulgaire, on a pensé que cette classe d'antibiotique pourrait aider à prévenir les éruptions<sup>18,19</sup>. Deux études prospectives à répartition aléatoire, faites auprès

de patients atteints de cancer colorectal métastatique, ont démontré des résultats intéressants avec une prophylaxie à base de tétracycline<sup>20,21</sup>. Le tableau I présente les résultats de ces deux études.

La première étude utilisait la minocycline à 100 mg une fois par jour pour des patients recevant du cetuximab, un anticorps monoclonal de la classe des EGFRi<sup>20</sup>. Elle a démontré que l'incidence des éruptions n'était pas différente entre le groupe placebo et le groupe traitement. Cependant, l'intensité des éruptions était moins forte en présence de l'antibiotique. Avec celui-ci, les patients ressentaient moins de démangeaisons, moins de brûlures et moins d'irritation.

La deuxième étude a démontré que l'utilisation d'une prophylaxie à la doxycycline contre les toxicités cutanées causées par le panitumumab, un autre anticorps monoclonal de la classe des EGFRi, était plus efficace que le traitement des éruptions déjà établies<sup>21</sup>. Les patients du groupe préventif recevaient de la doxycycline dosée à 100 mg deux fois par jour à partir du jour -1 du traitement au panitumumab. De plus, les patients inclus dans ce groupe devaient aussi s'hydrater une fois par jour le haut du corps, les mains et les pieds avec une crème hydratante standard, traiter ces mêmes régions avec une crème d'hydrocortisone à 1 % le soir et appliquer une crème solaire avant chaque sortie au soleil. La gravité des toxicités cutanées a diminué, mais non leur incidence. En effet, les éruptions à partir du grade 2 selon l'échelle *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) version 3.0 du NCI avaient diminué de 50 % dans le groupe préventif par rapport au groupe traitement (29 % vs 62 %) alors que l'incidence globale de dermatite acnéiforme n'était pas différente<sup>21</sup>.

Dans ces deux études, on constate une diminution de l'intensité des éruptions cutanées sans effet sur l'incidence globale. Il est à noter que ces deux études ont été réalisées avec des anticorps monoclonaux de la classe des EGFRi (cetuximab et panitumumab), causant beaucoup plus d'éruptions que les inhibiteurs de la tyrosine kinase associée à l'EGFR (erlotinib et géfitinib) (respectivement 90 % et 70 %). À la lumière de ces résultats, le groupe *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC), qui se spécialise dans la prise en charge des effets indésirables liés aux cancers et à leur traitement, propose d'entreprendre une prophylaxie avec la doxycycline ou la minocycline pour les patients qui commencent une thérapie avec un EGFRi, à moins de contre-indication à ces antibiotiques<sup>14</sup>.

Une étude sur l'utilisation de la tétracycline en traitement préventif des éruptions cutanées associées aux EGFRi n'a

**Tableau I.** Incidence des réactions cutanées lors d'un traitement avec un anticorps anti-EGFR (cétuximab<sup>20</sup> ou panitumumab<sup>21</sup>) en présence d'un traitement préventif

RÉACTIONS CUTANÉES	MINOCYCLINE <sup>20</sup>		DOXYCYCLINE <sup>21</sup>	
	Antibiotique* n = 24	Placebo n = 24	Antibiotique† n = 48	Témoin‡
Dermatite acnéiforme	-	-	77 %	85 %
Réactions de Grade élevé ( $\geq 2$ )	20 %	42 %	29 %	62 %

\*Antibiotique : minocycline 100 mg une fois par jour

†Crème hydratante + écran solaire sans PABA de facteur de protection solaire  $\geq 15$  + crème hydrocortisone 1 % + doxycycline 100 mg deux fois par jour

‡Crème hydratante + écran solaire sans PABA de facteur de protection solaire  $\geq 15$  + crème hydrocortisone 1 %

pas démontré de résultat concluant<sup>22</sup>. Cet antibiotique n'est donc plus recommandé dans le traitement ou la prophylaxie des éruptions. Par ailleurs, contrairement au cas du cancer colorectal, il existe très peu de données sur la prévention des effets cutanés des EGFRi utilisés dans le traitement du CPNPC.

La présente étude visait à évaluer l'effet d'une prévention contre les éruptions cutanées à l'aide de la minocycline dosée à 100 mg deux fois par jour pendant 60 jours (début au jour -1) sur des patients recevant de l'erlotinib pour traiter un CPNPC de stade avancé (IIIb-IV). La minocycline a été choisie à cause de son potentiel de photosensibilité moindre par rapport à la doxycycline. L'objectif étant de déterminer si cette nouvelle façon de faire pouvait devenir un standard de pratique en améliorant la tolérance à l'erlotinib.

## Méthodes

### Protocole de recherche

Il s'agit d'une étude rétrospective sur les effets d'une intervention avec comparateur historique. Ce protocole de recherche permet de déterminer les effets d'un traitement préventif des éruptions cutanées (minocycline) sur des patients atteints d'un CPNPC de stade avancé (IIIb-IV), traités par l'erlotinib, comparativement à un échantillon historique de patients n'ayant pas reçu de prophylaxie. Cette cohorte prétest a été décrite et analysée en 2009 par l'entremise d'un projet de résidence en pharmacie d'hôpital réalisé à l'IUCPQ<sup>11</sup>.

### Éthique

Le projet a été approuvé par le directeur des services professionnels de l'IUCPQ. Ce projet s'inscrit à titre d'évaluation de la qualité de l'acte, la minocycline étant déjà utilisée en clinique. Les médecins et les pharmaciens de la clinique d'oncologie ambulatoire ont approuvé ce projet. Les avantages et les risques étaient présentés aux patients à la rencontre initiale avant l'introduction de l'erlotinib. La confidentialité était assurée par l'attribution d'un numéro pour chaque dossier. La liste de correspondance de ces numéros n'était accessible qu'au responsable de la recherche et a été détruite à la fin du projet.

### Sélection des sujets

La population à l'étude était constituée de tous les patients atteints d'un CPNPC qui ont entrepris un traitement à l'erlotinib à la clinique d'oncologie de l'IUCPQ entre le 1<sup>er</sup> avril 2011 et le 3 février 2012 et qui ont accepté d'utiliser la minocycline en prophylaxie des éruptions cutanées. Lors de la rencontre initiale, les patients recevaient l'ordonnance ainsi que les informations relatives à l'utilisation de l'erlotinib. De plus, l'option du traitement préventif de 60 jours à la minocycline leur était offerte. Les patients avaient donc la possibilité de refuser de faire partie de l'étude. Chaque fois qu'un patient était inclus dans l'étude, il était inscrit dans un fichier informatique par un pharmacien de la clinique d'oncologie de l'IUCPQ.

### Collecte des données

La collecte des données a été faite entre le 6 février et le 2 mars 2012 de façon rétrospective par l'analyse des journaux de bord des patients, des dossiers médicaux de la clinique d'oncologie dans la section « notes d'évolution »

et des dossiers parallèles des pharmaciens de la clinique d'oncologie. Pour s'assurer de l'observance à la médication, les chercheurs ont pris contact avec le pharmacien communautaire de chaque patient inclus dans l'étude, qui les a tenus au courant du renouvellement des ordonnances en temps requis et de l'achat des produits de traitements complémentaires quotidiens et obligatoires à base de crèmes (hydratantes seulement, hydratantes avec hydrocortisone ou hydratantes avec hydrocortisone et clindamycine). De plus, les patients toujours joignables ont été contactés directement pour discuter des effets cutanés ressentis pendant le traitement à l'erlotinib et de la tolérance à la minocycline.

Pour chaque patient, des données démographiques (sexe, âge, statut tabagique à l'inclusion) et médicales (histologie de la tumeur, stade du cancer, statut de performance ECOG, ligne de traitement, durée de traitement à l'erlotinib et à la minocycline) ont été compilées. Pour ce qui est des effets cutanés et de leur traitement, différentes variables ont été notées, comme l'arrêt de l'erlotinib et le motif, les autres effets indésirables liés à la prise d'erlotinib, l'observance au traitement à la minocycline, soit une prise deux fois par jour pendant 60 jours, l'arrêt de ce traitement et le motif, les effets indésirables liés à la prise de minocycline, l'utilisation de solutions de remplacement pour maîtriser les éruptions cutanées et bien sûr, la présence d'éruptions cutanées et le grade.

Pour ce qui est de la tolérance à la minocycline, elle a été définie comme la présence d'effets indésirables chez les patients sans être nécessairement associée à un arrêt du traitement. Comme cette étude voulait évaluer la capacité des patients à tolérer une dose de 100 mg de minocycline deux fois par jour, cette observation représentait la meilleure façon d'obtenir cette réponse comparativement à une simple mesure de la prise de la minocycline. Si aucune notion d'éruption cutanée n'était trouvée dans les quatre sources mentionnées plus haut (journal de bord, dossier médical du patient, dossier parallèle des pharmaciens de la clinique d'oncologie et discussions avec les patients), on considérait que le patient n'avait pas eu d'éruptions. Le tableau II présente un exemple du journal de bord que les patients devaient remplir pour la gradation des réactions cutanées.

Différents systèmes de gradation des effets cutanés causés par les EGFRi ont été élaborés. Le NCI propose une échelle de toxicité (NCI CTCAE 4.0), mais celle-ci n'est pas adaptée spécifiquement aux toxicités cutanées liées aux EGFRi<sup>23</sup>. Il est apparu que la gradation de la gravité des symptômes associés à la thérapie ciblée est différente entre les médecins et les patients, mais aussi entre les différents professionnels de la santé<sup>9</sup>. Certains chercheurs proposent donc d'utiliser une échelle personnalisée pour rapporter les symptômes plutôt qu'une échelle standardisée comme celle développée par le NCI, qui sert à mesurer les effets indésirables dans les études cliniques.

Pour le présent projet, l'intensité des éruptions a été évaluée par un médecin et une infirmière un mois après le début du traitement à l'erlotinib, par les appels aux pharmaciens de la clinique d'oncologie de l'IUCPQ, mais aussi par une évaluation faite directement par les patients. Un journal de bord a été développé à l'Université de Montréal dans le cadre d'un projet de résidence en pharmacie d'hôpital afin de suivre les différentes complications vécues par les personnes recevant un EGFRi<sup>24</sup>. Ce journal de bord divise les

**Tableau II.** Exemple du journal de bord pour l'évaluation des réactions cutanées

INTENSITÉ/JOURS	1	2	3	4
Aucun (grade 1)				
Léger (grade 2) <i>Légères et dispersées, peu ou pas de symptômes (démangeaisons/sensibilité)</i>				
Modéré (grade 3) <i>Modérées et dispersées, avec symptômes (démangeaisons/sensibilité), léger impact sur les activités quotidiennes</i>				
Sévère (grade 4) <i>Généralisées, symptômes sévères (douleur, inflammation), impact important sur les activités quotidiennes</i>				

effets indésirables en quatre grandes classes selon différents critères qui doivent être présentés aux patients : aucun, léger, modéré et sévère. Pour les effets cutanés, cette classification correspond respectivement à l'absence d'éruption, la présence d'éruption sans effet sur la qualité de vie, avec un effet minime ou un effet important sur la qualité de vie.

Les résultats ont été comparés à ceux de l'étude de 2009 réalisée dans le cadre d'un projet de résidence en pharmacie d'hôpital à l'IUCPQ<sup>11</sup>. Dans cette dernière, le grade avait été déterminé par les infirmières à l'aide d'un questionnaire de prise en charge des réactions indésirables développé pour ce projet. La gradation de l'intensité comprenait les mêmes catégories que celles exposées dans le journal de bord (aucun à sévère), mais les définitions n'étaient pas identiques. Les résultats actuels ont aussi été comparés avec ceux obtenus dans les deux articles parus sur la prévention des éruptions cutanées à l'aide d'une tétracycline<sup>20,21</sup>.

Comme les échelles de gradation utilisées ne sont pas les mêmes entre ces différentes études, la comparaison directe n'a pas été possible, mais des tendances sont tout de même apparues. Lors de l'étude interne de 2009, on a observé que 77 % des patients ont eu des éruptions cutanées; 45 % étaient de grade 1 (léger), 18 % de grade deux (modéré) et 14 % de grade trois (sévère). Une interruption du traitement à l'erlotinib due aux éruptions cutanées a été requise pour 5 % des patients. Avec l'utilisation d'une prophylaxie à base de minocycline, on espérait ainsi diminuer la proportion de patients subissant des éruptions de grade égal ou supérieur à deux et les modifications de doses de l'erlotinib.

## Analyse

Les résultats ont été analysés à l'aide de statistiques descriptives (moyenne, écart-type et proportion). La majorité des variables étaient qualitatives et ont été exprimées en termes de nombres et de pourcentages. Les deux seules variables quantitatives continues ont été exprimées à l'aide d'une moyenne avec écart-type (nombre de jours moyen de traitement à l'erlotinib et à la minocycline). Pour vérifier si certains facteurs influençaient la présence d'éruptions cutanées, les variables d'intérêt ont été analysées à l'aide d'un test de chi-carré. Une valeur de  $p < 0.05$  était considérée comme statistiquement significative.

## Résultats

### Données démographiques et cliniques

La prévention des éruptions cutanées par un traitement à base de minocycline a été offerte à 33 patients qui ont tous

accepté d'être inclus dans l'étude. Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population sont présentées au tableau III.

### Éruptions cutanées

La majorité des patients recevant l'erlotinib ont développé des éruptions cutanées. En effet, 18 patients sur 33 (55 %) ont subi cet effet indésirable. Les éruptions cutanées de faible intensité (c.-à-d. n'affectant pas la qualité de vie) ont été observées chez 17 patients (52 %) alors que les éruptions d'intensité modérée (avec un effet minime sur la qualité de vie) ont touché seulement un patient, ce qui représente 3 % de la population. Aucun patient n'a subi d'éruption sévère (c.-à-d. ayant un effet important sur la qualité de vie) et 15 patients n'ont pas eu d'éruption cutanée (45 %).

### Tolérance à l'erlotinib et raison de l'arrêt ou de l'ajustement des doses du médicament

L'arrêt ou non du traitement à l'erlotinib pendant l'étude a été noté. Une grande majorité de patients ont dû cesser de prendre l'erlotinib (25 patients représentant 76 % de la population). La principale raison menant à l'arrêt du traitement étant la progression de la maladie chez 19 patients (58 %). Les six autres patients ont cessé de prendre l'erlotinib en raison d'effets indésirables, trois présentaient des troubles gastro-intestinaux (9 %), un a subi une diminution significative de son état général (3 %), un a vu une augmentation de ses enzymes hépatiques (3 %) et un a développé de la paronychie (3 %). Tous ces effets indésirables sont mentionnés dans la monographie de l'erlotinib<sup>25</sup>. Il est à noter que seulement un patient a vu ses doses d'erlotinib diminuer, et cela en raison d'une augmentation des enzymes hépatiques. Les autres patients ayant subi des effets indésirables ont vu l'interruption de leur médication soit d'emblée ou temporairement, puis définitivement par la suite.

Vingt patients (61 %) n'ont pas eu d'effets indésirables à la prise de minocycline dosée à 100 mg deux fois par jour, alors que onze (33 %) en ont subi, principalement des nausées et de la dyspepsie. Cette donnée était introuvable pour deux patients (6 %). Quatre patients ont eu des effets indésirables, mais ont continué à prendre l'antibiotique pendant 60 jours ou jusqu'à l'arrêt de l'erlotinib. On a observé que quatre patients ont cessé de prendre la minocycline même s'ils n'avaient pas d'effets indésirables liés à l'antibiotique et que sept patients ont cessé de la prendre avant la date prévue à cause des effets indésirables lui étant associés. Donc, 11 patients ont cessé d'utiliser la minocycline avant l'arrêt de l'erlotinib ou avant les 60 jours de traitement prescrits.

**Tableau III.** Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

CARACTÉRISTIQUES	POPULATION (N = 33)
<b>Sexe</b>	
Homme	16 (48,5 %)
Femme	17 (51,5 %)
<b>Ethnie</b>	
Caucasien	31 (93,9 %)
Autre	2 (6,1 %)
<b>Âge moyen (ans)</b>	60,2 (± 8,8)
<b>Histologie du cancer</b>	
Adénocarcinome	26 (78,8 %)
Carcinome épidermoïde	2 (6,1 %)
Mixte	3 (9,1 %)
Pancoast	1 (3,0 %)
Non disponible	1 (3,0 %)
<b>Stade du cancer</b>	
IIIb	4 (12,1 %)
IV	29 (87,9 %)
<b>Statut tabagique</b>	
Fumeurs actifs	9 (27,3 %)
Non-fumeurs	24 (72,7 %)
<b>Statut de performance</b>	
ECOG 0	2 (6,1 %)
ECOG 1	26 (78,8 %)
ECOG 2	4 (12,1 %)
ECOG 3	1 (3,0 %)
<b>Nombre de lignes de chimiothérapie reçues</b>	
1	2 (6,1 %)
2	18 (54,4 %)
3	11 (33,3 %)
4	1 (3,0 %)
5	1 (3,0 %)
<b>Nombre moyen de paquets-année</b>	36,7 (± 24,9)
<b>Radiothérapie de la tête ou du thorax</b>	
Oui	17 (51,5 %)
Non	16 (48,5 %)
<b>Prise d'un inhibiteur de la pompe à protons avec Perlotinib</b>	
Oui	16 (48,5 %)
Non	17 (51,5 %)

### Autres traitements des éruptions cutanées

Lors de la rencontre initiale avec les patients, des solutions de remplacement pour la prise en charge des éruptions cutanées leur étaient proposées. Différentes crèmes pouvaient être utilisées pour traiter la xérose ou les éruptions cutanées. Vingt et un patients (63 %) ont eu recours à l'une ou l'autre de ces modalités de traitement contre 12 patients qui n'ont nécessité aucune thérapie autre que la minocycline (37 %). Un traitement combiné avec plusieurs types de crème (crème hydratante avec crème de corticostéroïde ou crème de clindamycine avec hydrocortisone) était le plus fréquemment utilisé (27 %) suivi de près par la crème hydratante seule (21 %).

### Nombre de patients décédés pendant l'étude

Pendant les dix mois qu'a duré l'étude, 11 patients sont décédés des suites du cancer du poumon, sans lien avec le traitement antibiotique à l'étude. Cela représente 33 % de la population incluse dans l'étude.

### Utilisation du journal de bord

Un journal de bord était remis à chaque patient qui commençait l'étude. Cet outil visait à noter les effets indésirables subis par le patient au jour le jour. Seulement cinq patients ont tenu le journal adéquatement (15 %) alors que 21 patients ne l'ont pas tenu du tout (64 %). De plus, sept patients ont tenu le journal de façon inadéquate (21 %).

### Discussion

#### Données démographiques

La population de l'étude actuelle est légèrement différente de celle de l'étude réalisée en 2009 au même centre hospitalier. Trente-trois patients ont été inclus dans la présente étude. Les patients étaient âgés d'un peu plus de 60 ans dans chacune des études (64,1±7,9 ans en 2009 et 60,2±8,8 ans en 2012). La population était entièrement caucasienne dans l'étude de 2009 alors que 6,1 % des patients ne l'étaient pas en 2012. La proportion des hommes et des femmes était d'environ 1:1 dans l'étude actuelle et de 3:1 dans celle de 2009. Parmi les différences majeures, on note le stade du cancer de même que l'histologie de la tumeur. Les stades IIIb étaient plus fréquents dans l'étude de 2009 que dans la présente étude (73,7 % vs 12,1 %). Il est à noter que la classification TNM qui permet de définir les stades cliniques des CPNPC a changé depuis 2009<sup>2</sup>. Beaucoup de CPNPC classés comme des stades IIIb en 2009 seraient maintenant classifiés comme étant des stades IV, ce qui explique en grande partie cette différence entre les deux études. Bien que les adénocarcinomes soient majoritaires dans les deux études, la proportion de cancers épidermoïdes était beaucoup plus importante en 2009 (31,8 % vs 6,1 %). Deux patients ont reçu l'erlotinib comme première ligne de traitement dans l'étude de 2012 (6,1 %), contre aucun en 2009<sup>11</sup>.

De plus, en comparant la population actuelle avec celle de l'étude BR.21<sup>10</sup> faite auprès de patients atteints de CPNPC recevant l'erlotinib en deuxième ou troisième ligne de traitement, on observe que les populations sont assez similaires (âge moyen, ECOG, proportion de patients recevant l'erlotinib en deuxième ligne) avec quelques différences majeures. Par exemple, 12 % des patients de BR.21<sup>10</sup> étaient asiatiques, aucun patient n'a reçu l'EGFRi en première ligne, seulement 49 % des cancers étaient des adénocarcinomes.

Il est à noter que cette étude a été publiée en 2005 et que beaucoup de nouvelles connaissances sur l'erlotinib dans le traitement du CPNPC sont venues à postériori (ex : quasi-inefficacité dans les cas d'histologie épidermoïde, possibilité d'utilisation en première ligne pour les patients ayant une mutation des exons 19 ou 21 de l'*egfr*). Cela explique une partie des différences<sup>10</sup>. Dans l'étude EURTAC parue en 2012, les populations sont encore plus similaires quant au stade clinique (stade IV dans 91 % des cas), de l'histologie (adénocarcinomes dans 95 % des cas), fumeurs au début du traitement (8 %), âge moyen (63,4±11,0 ans)<sup>8</sup>.

## Incidence des éruptions cutanées

En comparant les résultats actuels avec ceux de la littérature médicale ou ceux obtenus lors de l'étude interne de 2009, on constate deux phénomènes importants. Tout d'abord, l'incidence des éruptions cutanées de grade élevé ( $\geq 2$ ) lors de l'utilisation de la minocycline en prophylaxie est moindre. La littérature scientifique a déjà rapporté cette information provenant de deux études parues sur l'action préventive d'une tétracycline sur les éruptions cutanées causées par les EGFR<sup>20,21</sup>. En effet, on notait dans ces études une diminution de l'ordre de 50 % des éruptions cutanées de grade deux ou plus, même si les inhibiteurs de l'EGFR utilisés dans ces études étaient des anticorps monoclonaux et que ces derniers provoquent en général des éruptions cutanées chez environ 90 % des utilisateurs. Une autre étude utilisant la tétracycline à 500 mg deux fois par jour pendant quatre semaines a démontré des résultats similaires alors que le cetuximab et le géfitinib étaient les principales molécules utilisées comme traitement du cancer<sup>26</sup>. Cependant, une autre étude n'est pas parvenue à démontrer une diminution de l'incidence et de la gravité des rashes de grade égal ou supérieur à deux en utilisant la tétracycline<sup>22</sup>.

Néanmoins, la diminution de l'incidence globale des éruptions n'avait pas été observée précédemment. En effet, les études faites à ce jour en prévention des éruptions démontraient uniquement la diminution de l'intensité des éruptions, mais non de leur incidence globale. Comme les études de prévention des éruptions ont été faites avec des EGFRi autres que l'erlotinib, la comparaison directe entre les proportions d'éruptions obtenues ne peut pas être effectuée, mais des tendances se dégagent. On constate aussi que la minocycline a été très efficace pour la prévention des éruptions, que ce soit en comparant avec des études internationales, comme BR.21 et EURTAC, ou lors d'une comparaison avec l'étude interne faite à l'IUCPQ en 2009<sup>8,10,11</sup>.

Bien que les populations soient légèrement différentes entre les deux études internes, elles comprenaient toutes deux des patients caucasiens âgés en moyenne d'une soixantaine d'années. Malgré le fait que les éruptions aient été notées différemment et qu'une échelle de gradation différente ait été utilisée d'une étude à l'autre, les données étaient très similaires. Elles se basaient entièrement (étude 2009) et majoritairement (étude 2012) sur la gradation faite par les professionnels de la santé rencontrés lors du suivi. En plus, les échelles comprenaient les mêmes grades dans les deux études : absent, léger, modéré ou sévère. Une différence marquée entre ces deux études aurait pu être générée par l'utilisation des journaux de bord pour la gradation des éruptions. Cependant, comme la majorité des journaux de bord n'ont pas été utilisés pour la gradation, cette différence n'est pas observable. Il faut aussi noter que les incidences globales des éruptions cutanées entre BR21, EURTAC et l'étude interne de l'IUCPQ sont identiques<sup>8,10,11</sup>.

On peut donc penser que 75 à 80 % des patients atteints de CPNPC et traités à l'erlotinib auront des éruptions cutanées en absence d'une prophylaxie antibiotique. Ces valeurs peuvent alors être comparées à l'incidence de 55 % observée dans l'étude actuelle, et on peut croire à un réel effet de la minocycline sur les éruptions cutanées. Cet avantage n'est toutefois pas significatif avec un intervalle de confiance de 95 % (IC 95). En calculant le rapport des cotes entre les deux études

faites à l'IUCPQ, on obtient une valeur de 0,35 (IC 95 % : 0,11-1,18;  $p = 0,086$ ). Cette tendance permet de croire qu'avec un échantillon de taille plus importante, la minocycline pourrait réduire considérablement (environ 65 %) le risque d'éruptions cutanées lors d'un traitement à l'erlotinib.

La diminution de l'incidence des éruptions cutanées pourrait être la conséquence de l'utilisation d'une dose plus élevée de minocycline que celle employée dans les études du même genre. En effet, nous en avons utilisé 100 mg deux fois par jour alors qu'une dose de 100 mg une fois par jour était utilisée dans l'étude de Scope et al.<sup>20</sup>.

## Tolérance et raisons de l'arrêt de l'erlotinib

La majorité des patients ont cessé de prendre l'erlotinib pendant l'étude. Cependant, 19 patients (58 %) ont cessé le médicament en raison d'une progression de la maladie et seulement six patients (18 %) pour des effets indésirables. À noter qu'aucun patient n'a eu d'éruptions cutanées assez importantes pour causer le retrait de l'erlotinib. Les effets indésirables ayant mené à l'arrêt de l'EGFRi sont des troubles gastro-intestinaux, des paronychies, une élévation des enzymes hépatiques et un affaiblissement de l'état général.

Dans la cohorte historique de 2009, un patient a cessé son traitement à l'erlotinib pour des éruptions cutanées accompagnées de paronychies, ce qui représentait 4,5 % de la population. Dans BR21, 5,4 % des patients ont connu une diminution de la dose ou un retrait de l'erlotinib pour des éruptions cutanées (respectivement 2,5 % et 2,9 %) <sup>10</sup>. Ce type de données n'est pas disponible dans EURTAC<sup>8</sup>. Ces résultats permettent donc de penser que la thérapie à la minocycline pourrait contribuer à prévenir les modifications du traitement à l'erlotinib.

## Tolérance et raisons de l'arrêt du traitement à la minocycline

La minocycline a été relativement bien tolérée. En effet, 20 patients n'ont pas ressenti d'effets indésirables avec la dose de 100 mg deux fois par jour pour une durée de deux mois ou jusqu'à l'arrêt du traitement à l'erlotinib. Cela représente 61 % de la population. Il est à noter que quatre patients (12 %) n'ont pas toléré la minocycline, mais ont tout de même continué de la prendre sans s'en plaindre et que quatre patients ont décidé de cesser la prise de l'antibiotique même s'ils ne ressentaient pas d'effets indésirables. Les effets indésirables rapportés par les patients étaient tous d'ordre gastro-intestinal (dyspepsie, anorexie, nausées, etc.), tel que les décrit la monographie du produit<sup>28</sup>. Les effets plus rares mentionnés dans la monographie (anaphylaxie, vertiges, etc) n'ont pas été rapportés par les patients de cette étude. L'arrêt de la prise de minocycline est survenue surtout durant la première semaine de traitement.

## Utilisation d'autres traitements contre les éruptions cutanées

La minocycline constituait le seul traitement formel contre les éruptions cutanées pour les patients qui commençaient l'étude. Cependant, ils avaient reçu la liste des options de traitement à utiliser au besoin et les explications à leur sujet. Il est intéressant de noter que 12 patients (36 %) n'ont eu besoin d'aucun traitement d'appoint pendant l'étude. De plus, la crème hydratante seule s'est révélée suffisante pour sept des

19 patients qui ont utilisé une autre thérapie pour soulager les éruptions cutanées. Cela signifie que la plupart des patients de l'étude étaient soulagés sans autre traitement que la minocycline ou avec un traitement simple et accessible, comme une crème hydratante (58 % des patients). Dans l'étude de 2009, 62 % des patients ont eu recours à une crème de corticostéroïde topique de force modérée ou élevée et 14 % des patients ont dû utiliser de la minocycline systémique. Donc, en plus de diminuer l'incidence des éruptions cutanées, la thérapie préventive à la minocycline semble en faciliter la prise en charge.

### Utilisation du journal de bord

Les journaux de bord sont fréquemment utilisés en oncologie pour suivre les effets indésirables des patients. Le journal utilisé dans cette étude a été développé et validé au CHUM lors d'un projet de maîtrise en pharmacie d'hôpital<sup>24</sup>. Dans le cadre de l'étude actuelle, ce journal était initialement perçu comme un outil précieux. En effet, il n'y a pas de méthode d'évaluation uniforme des éruptions cutanées causées par les EGFRi, et certains auteurs affirment que les patients et les professionnels ont souvent des perceptions différentes de l'intensité des effets indésirables si bien que leur évaluation diffère<sup>9</sup>. Malheureusement, cet outil s'est avéré inefficace; seulement quatre patients ont tenu adéquatement le journal.

Le journal de bord aurait été l'outil parfait pour connaître les effets indésirables subis par les patients. Il aurait aussi permis d'estimer le délai d'apparition des éruptions et le nombre de jours pendant lesquels les patients sont susceptibles d'en souffrir. Il est décevant de voir que le journal n'a été tenu correctement que par quatre patients. Le but de ce journal de bord était de connaître la chronologie des événements, tout en obtenant chaque jour, de la part des patients, une mesure de l'intensité des éruptions. Bien que des sources d'informations accessoires étaient disponibles, celles-ci n'étaient pas standardisées (c.-à-d. chaque intervenant avait sa façon personnelle de noter les effets indésirables). Pour contrer cette faiblesse, quatre sources d'information ont été consultées, et le degré de gravité le plus élevé que l'une de ces sources avait noté était retenu pour figurer dans la compilation.

### Limites

Il faut noter que les patients ont reçu des instructions d'une durée de 30 à 60 minutes sur l'erlotinib, la façon de le prendre, ses effets indésirables, la façon de les contrer et, finalement, la marche à suivre pour tenir le journal de bord. Cette rencontre a eu lieu après l'annonce du diagnostic de progression du CPNPC. Le moment n'était peut-être pas le plus propice, puisque le contexte où se trouvaient les patients ne favorisait pas leur réceptivité à une mise au courant relativement longue. On peut donc émettre l'hypothèse que cet élément a nuï à la tenue régulière du journal.

De plus, l'évaluation des éruptions cutanées n'a pas été faite de la même façon entre l'étude de 2009 et la présente étude. La première avait été réalisée à l'aide d'un questionnaire que les infirmières remplissaient lors du rendez-vous avec les patients, environ un mois après le début du traitement. Dans l'étude actuelle, les effets indésirables étaient notés soit par les infirmières, soit par le médecin lors de l'évaluation faite un mois après le début de la prise d'erlotinib ou au moyen d'appels téléphoniques lancés aux pharmaciens de

la clinique d'oncologie pendant le suivi des patients sous erlotinib, ou même par un appel direct effectué au patient.

Malgré que les résultats n'aient pas été obtenus de la même façon, l'échelle utilisée dans les deux études était relativement similaire et comprenait une évaluation des éruptions cutanées par un professionnel de la santé, qui les classifiait dans le continuum absent, léger, modéré ou sévère. Le fait de contacter les patients plusieurs semaines après la fin de leur traitement pour vérifier leur tolérance et leur observance constitue également une limite. Finalement, les pertes de suivi dues aux décès et le petit nombre de sujets inclus représentent bien sûr une limite de l'étude. En effet, un plus grand échantillon aurait peut-être permis de déterminer si certaines caractéristiques des patients les prédisposaient aux éruptions de façon statistiquement significative.

### Conclusion

À notre connaissance, cette étude est la première et encore la seule à faire allusion à une diminution de l'incidence globale des éruptions cutanées causées par l'erlotinib à l'aide d'une prophylaxie à la minocycline. De plus, les éruptions de degré élevé ont aussi semblé moins fréquentes. Il faut noter qu'aucun patient n'a cessé de prendre l'erlotinib pour cause d'éruptions cutanées, contrairement à ce qui avait été observé dans la cohorte historique de 2009 et dans BR.21 en 2005<sup>10,11</sup>. La minocycline a été bien tolérée par les patients, plus de la moitié de ceux-ci étant capables de prendre la dose de 100 mg deux fois par jour pendant la totalité du traitement à l'erlotinib ou pour un maximum de deux mois.

Afin de permettre une meilleure tolérance au traitement préventif, il serait possible de commencer à faire prendre l'antibiotique aux patients de façon progressive et de faire un suivi pharmacologique avec eux afin de les aider à tolérer leur thérapie préventive. Comme le journal de bord semble un outil peu apprécié et mal compris des patients, il est nécessaire d'élaborer une autre façon de recueillir les données. L'instauration d'une méthode d'évaluation homogène des éruptions cutanées serait aussi profitable.

Néanmoins, nous proposons que tous les patients de l'IUCPQ qui entreprennent une thérapie à l'erlotinib dans le futur se voient offrir une prophylaxie à la minocycline afin de prévenir les éruptions cutanées, de réduire les modifications de doses et de prévenir l'arrêt de l'erlotinib. Cette étude s'inscrit d'ailleurs particulièrement bien dans le contexte actuel d'un élargissement des indications de l'erlotinib comme traitement de première ligne ou d'entretien de divers cancers. On perçoit donc la pertinence d'une gestion adéquate de ses effets secondaires avec l'accroissement de son utilisation.

### Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

### Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Références

1. Société canadienne du cancer. Statistiques sur le cancer, section statistiques en bref sur le cancer du poumon. [en ligne] <http://www.cancer.ca> (site visité le 2 septembre 2011).
2. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136:260-71.
3. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, Langer CJ, Lilenbaum R, Sandler AB et coll. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):277S-89S.
4. Jett JR, Schild SE, Keith RL, Kesler KA. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):266S-76S.
5. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology. Non-Small Cell Lung Cancer 2012; Vers. 3.2012. [en ligne] [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (site visité le 2 mars 2012).
6. Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer* 2002;94:1593-611.
7. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:8.
8. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et coll. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EUR-TAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.
9. Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon JN, Rademaker A, West DP, Anderson R et coll. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicities on quality of life. *Cancer* 2010;116:3916-23.
10. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et coll. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
11. Huot E, Côté J, Gagnon PY, Drolet B. Évaluation descriptive de la prise en charge par le pharmacien des effets indésirables de l'erlotinib dans le traitement du CPNPC. Essai de maîtrise en pharmacie d'hôpital, IUCPQ, Faculté de pharmacie, Université Laval, 2009.
12. Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol* 2005;23:5235-46.
13. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, Clark G, Cagnoni PJ. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* 2007;13:3913-21.
14. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB et coll. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Supp Care Cancer* 2011;19:1079-95.
15. Tsimboulis S, Merikas I, Karapanagiotou EM, Saif MW, Syrigos KN. Erlotinib-induced skin rash in patients with non-small-cell lung cancer: pathogenesis, clinical significance, and management. *Clin Lung Cancer* 2009;10:106-11.
16. Gridelli C, Maione P, Amoroso D, Baldari M, Bearz A, Bettoli V et coll. Clinical significance and treatment of skin rash from erlotinib in non-small cell lung cancer patients: results of an experts panel meeting. *Crit Rev Oncol* 2008;66:155-62.
17. Wu PA, Balagula Y, Lacouture ME, Anadkat MJ. Prophylaxis and treatment of dermatologic adverse events from epidermal growth factor receptor inhibitors. *Curr Opin Oncol* 2011;23:343-51.
18. Rempe S, Hayden JM, Robbins RA, Hoyt JC. Tetracyclines and pulmonary inflammation. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2007;7:232-6.
19. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: non-antibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:258-65.
20. Scope A, Agero AL, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L et coll. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol* 2007;25:5390-6.
21. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N et coll. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1351-7.
22. Jatoi A, Dakhil SR, Sloan JA, Kugler JW, Rowland KM, Schaefer PL et coll. Prophylactic tetracycline does not diminish the severity of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash: results from the North Central Cancer Treatment Group (Supplementary N03CB). *Supp Care Cancer* 2011;19:1601-7.
23. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v 4.0. 2010 [en ligne] <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctcthtml> (site visité le 2 octobre 2011).
24. Mailhot MH, Comtois A, Pilon MH, Letarte N, Besse L. Évaluation d'un plan d'intervention par les pharmaciens d'oncologie pour le traitement des effets indésirables dermatologiques induits par les inhibiteurs de l'EGFR : une étude quasi-expérimentale. Essai de maîtrise en pharmacie d'hôpital. CHUM, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, 2007.
25. Hoffmann-La Roche limitée. Monographie du chlorhydrate d'erlotinib (Tarceva<sup>MD</sup>). Mississauga, Ontario. Mars 2011.
26. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP et coll. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer* 2008;113:847-53.
27. Mitra SS, Simcock R. Erlotinib induced skin rash spares skin in previous radiotherapy field. *J Clin Oncol* 2006;24:e28-9.
28. GlaxoSmithKline Inc. Monographie de la minocycline (Minocin<sup>MD</sup>). Mississauga, Ontario. Novembre 2008.



## **Abstract**

### **Use of minocycline in the prevention of erlotinib-related rash in patients with non-small cell lung cancer**

**Objective:** To evaluate if minocycline decreases the erlotinib-related rash in patients with non-small cell lung cancer.

**Methods:** A retrospective study was performed in patients with non-cancer small cell lung cancer. Minocycline was administered at a dose of 100mg twice daily, starting the day prior to the first dose of erlotinib. A log book was provided to patients so that they could record any rash associated with the treatment. Also evaluated was patient tolerance of minocycline and erlotinib.

**Results:** Thirty-three patients were included in this study. Seventeen patients (51,5 %) presented with mild rash. No patients developed severe toxicity secondary to erlotinib, and only one patient (3 %) had moderate toxicity. Fifteen patients had no rash (45,5 %). Six patients (18 %) stopped taking erlotinib because of adverse effects while eleven patients (33 %) stopped taking minocycline because of adverse effects. Only five patients (15 %) correctly filled their log books.

**Conclusion:** Minocycline decreased the global incidence of rash, including severe rash. Minocycline was relatively well tolerated. However, the log book was not an appropriate tool to measure the incidence of rash.

**Key words:** Epidermal growth factor, erlotinib, minocycline rash, non-small cell lung cancer, tyrosine kinase inhibitor