



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Clinical aspects of immunotherapy and targeted therapy of advanced melanoma**

Geukes Foppen, M.H.

### **Citation**

Geukes Foppen, M. H. (2018, September 27). *Clinical aspects of immunotherapy and targeted therapy of advanced melanoma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/66108>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/66108>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/66108> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Geukes Foppen, M.H.

**Title:** Clinical aspects of immunotherapy and targeted therapy of advanced melanoma

**Issue Date:** 2018-09-27

## PORTFOLIO

PhD student:	drs. M.H. Geukes Foppen	M
Primary thesis advisor:	Prof. dr. J.B.A.G. Haanen	
Other thesis advisor(s):	Prof. dr. C.U. Blank	
Research programme:	40401 Experimental cancer immunology and therapy	
Title of Thesis:	Clinical aspects of immunotherapy and targeted therapy of advanced melanoma	

### PhD training

	Year	Hours
Generic/disciplinary courses		
- Early Detection of Cancer	2014	16
- Basic Medical Statistics Course	2014	42
- Radiation Oncology Course	2014	42
- Postgraduate Course Advanced Immunology	2015	80
- English Writing and Presenting	2015	32
- WMO-Good Clinical Practice Training	2015	16
- Cancer Immunology and Immunotherapy	2016	56
Attended lectures, LUMC presentations, participation in meetings		
- 4th annual meeting of the society for translational oncology	2013	8
- Annual graduate students retreat	2013	24
- Dutch Tumor Immunology Meeting	2014	8
- Annual graduate students retreat	2014	24
- Multidisciplinaire WIN-O Melanoom Symposium	2014	8
- Annual graduate students retreat	2015	24
- Multidisciplinaire WIN-O Melanoom Symposium	2015	8
- 12th International Head & Neck Symposium	2015	6
- Progressing Individualised Treatment Strategies in Melanoma	2016	16

## Appendices

---

- Division seminars	2013-2017	112
- Division meeting	2013-2017	280

### Congress attendance and poster or oral presentations

- Towards Personalized Immunotherapy – possible biomarkers for CTLA-4 and PD-1 inhibition (oral), Staff Evening Division of Medical Oncology, Amsterdam	2015	16
- Randomized phase III study comparing non-myeloablative lymphocyte depleting regimen of chemotherapy followed by the infusion of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 to standard ipilimumab treatment in metastatic melanoma (poster), ASCO, Chicago	2016	40
- Clinical and radiological response of BRAF-inhibition and MEK-inhibition in patients with brain metastases from BRAF-mutated melanoma (poster), ESMO, Kopenhagen	2016	32
- Randomized phase III study comparing non-myeloablative lymphocyte depleting regimen of chemotherapy followed by the infusion of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 to standard ipilimumab treatment in metastatic melanoma (oral), EORTC Melanoma Group Meeting, Lissabon	2016	16
- Correlation between baseline parameters and overall survival in patients with advanced melanoma treated with ipilimumab (poster), ASCO, Chicago	2017	40
- Correlation between symptoms, endoscopic features and treatment response in immunotherapy induced colitis (oral), ECCO, Amsterdam	2017	16
	Year	Hours

### Lecturing, lab assistance, student supervision

- A. Scholtens (medical student), scientific internship	2014	56
- Immune-related RECIST	2016	16

TOTAL number of hours: 1034

## PUBLICATIONS

MH Geukes Foppen, EA Rozeman, S van Wilpe, C Postma, P Snaebjornsson, CU Blank, JV van Thienen, ME van Leerdam, M van den Heuvel, J van Dieren, JBAG Haanen. Immune-checkpoint inhibition-related colitis: Symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open*. 2018 Jan 13;3

MH Geukes Foppen, W Boogerd, CU Blank, JB Haanen, JV van Thienen, D Brandsma. Clinical and radiological response of BRAF-inhibition and MEK-inhibition in patients with brain metastases from BRAF-mutated melanoma. *Melanoma Res*. 2018 Apr;28:126-133

X Kong, T Kuilman, A Shahrabi, J Boshuizen, KI Kemper, J-Y Song, HWM Niessen, EA Rozeman, MH Geukes Foppen, CU Blank and DS Peeper. Cancer drug addiction is relayed by an ERK2-dependent phenotype switch. *Nature*. 2017 Oct 12;550:270-274

VP Retèl, LMG Steuten, MH Geukes Foppen, J Mewes, M Lindenberg, JB Haanen, WH van Harten. Cost-Effectiveness Analysis for Coverage with Evidence Development of Tumor-infiltrating Lymphocytes (TIL) treatment versus ipilimumab for metastatic melanoma. *Submitted*

J Boshuizen, LA Koopman, O Krijgsman, A Shahrabi, EG van den Heuvel, MA Ligtenberg, DW Vredevoogd, K Kemper, T Kuilman, JY Song, N Pencheva, JT Mortensen, MH Geukes Foppen, EA Rozeman, CU Blank, ML Janmaat, D Satijn, ECW Breij, DS Peeper, PWHI Parren. Cooperative targeting of melanoma heterogeneity with an AXL antibody-drug conjugate and BRAF/MEK inhibitors. *Nat Med*. 2018 Feb;24:203-212

K Wistuba-Hamprecht, A Marten, F Heubach, E Romano, MH Geukes Foppen, J Yuan, M Postow, P Wong, M Capone, B Schilling, AM Di Giacomo, A Khammari, B Dreno, M Maio, D Schadendorf, P Ascieto, JD Wolchok, C Blank, C Garbe, G Pawelec, B Weide. Peripheral CD8 effector memory type 1 T-cells correlate with outcome of ipilimumab treated patients. *Eur J Cancer*. 2017 Mar;73:61-70

MA Deken, J Gadiot, E Jordanova, R Lacroix, M van Gool, P Kroon, C Pineda, MH Geukes Foppen, J Song, I Verbrugge, C Hoeller, R Dummer, JBAG Haanen, GV Long, CU Blank. Targeting the MAPK and PI3K pathways in combination with PD1 blockade in melanoma. *Oncoimmunology*. 2016 Oct 14;5 (12)e1238557

X Huang, JCN Kenski, J Müller, T Kuilman, R Mezzedra, R Gomez-Eerland, P Falletta, L Sanchez-del-Campo, MH Geukes Foppen, L Rozeman, A Shahrabi, J Song, BA van de Wiel,

E Hooijberg, JB Haanen, C Blank, CR Goding, TN Schumacher, DS Peeper. A targetable dependency of MITF breaks intrinsic melanoma resistance to T cell elimination. *Submitted*

S Boudewijns, RHT Koornstra, H Westdorp, G Schreibelt, AJM van den Eertwegh, MH Geukes Foppen, JB Haanen, IJM de Vries, CG Figdor, KF Bol, WR Gerritsen. Ipilimumab administered to metastatic melanoma patients who progressed after dendritic cell vaccination. *Oncoimmunology*. 2016 Jun 17;5(8)

MH Geukes Foppen, M Donia, TH Borch, Ö Met, CU Blank, LM Pronk, JV van Thienen, IM Svane and JB Haanen. Randomized phase III study comparing non-myeloablative lymphocyte depleting regimen of chemotherapy followed by the infusion of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 to standard Cipilimumab treatment in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 34, 2016 (suppl;abstr TPS9592)

EA Rozeman, Y Jansen, MH Geukes Foppen, M Schreuer, S Wilgenhof, JV Van Thienen, JBAG Haanen, CU Blank, B Neyns. Correlation between baseline characteristics and clinical outcome of patients with pretreated advanced melanoma who received pembrolizumab in an expanded access program. *J Clin Oncol*. 34, 2016 (suppl;abstr e21058)

MH Geukes Foppen, JBAG Haanen. Behandeling met tumorinfiltrerende lymfocytten van gemetastaseerd melanoom en andere tumoren. *Kanker Breed*. 2016;8:7-10

K Wistuba-Hamprecht, A Martens, K Haehnel, MH Geukes Foppen, J Yuan, MA Postow, P Wong, E Romano, A Khammari, B Dreno, M Capone, PA Ascierto, I Demuth, E Steinhagen-Thiessen, B Schilling, D Schadendorf, JD Wolchok, C Blank, G Pawelec, C Garbe, B Weide. Proportions of blood-borne V $\delta$ 1+ and V $\delta$ 2+ T-cells are associated with overall survival of melanoma patients treated with ipilimumab. *Eur J Cancer*. 2016;64:116-126

MH Geukes Foppen, D Brandsma, CU Blank, JV van Thienen, JB Haanen, W Boogerd. Targeted treatment and immunotherapy in leptomeningeal metastases from melanoma. *Ann Oncol*. 2016 Jun;27(6):1138-42

A Martens, K Wistuba-Hamprecht, MH Geukes Foppen, J Yuan, MA Postow, P Wong, E Romano, A Khammari, B Dreno, M Capone, PA Ascierto, AM Di Giacomo, M Maio, B Schilling, A Sucker, D Schadendorf, J Hassel, TK Eigentler, P Martus, J Wolchok, C Blank, G Pawelec, C Garbe, B Weide. Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Clin Cancer Res*. 2016 Jun 15;22(12):2908-18

MH Geukes Foppen, M Donia, IM Svane, JB Haanen. Tumor-infiltrating lymphocytes for the treatment of metastatic cancer. *Mol Oncol.* 2015 Dec;9(10):1918-35

AM Kroon, M van Klinken, MH Geukes Foppen. Experimentele behandeling van gemetastaseerd melanoom. *Oncologica.* 2015;4:22-24

MH Geukes Foppen, M van Klinken, JBAG Haanen. Gerandomiseerd fase 3-onderzoek waarbij behandeling met tumorinfiltrerende lymfocyten wordt vergeleken met ipilimumab bij patiënten met inoperabele melanoommetastasen. *Ned Tijdsch Oncol.* 2015;12:121-4

EM Allen, D Miao, B Schilling, SA Shukla, C Blank, L Zimmer, A Sucker, U Hillen, MH Geukes Foppen, SM Goldinger, J Utikal, JC Hassel, B Weide, KC Kaehler, C Loquai, P Mohr, R Gutzmer, R Dummer, S Gabriel, CJ Wu, D Schadendorf. Genomic correlates of response to CTLA4 blockade in metastatic melanoma. *Science.* 2015 Oct;350(6257):207-11

MH Geukes Foppen, A Scholtens, CU Blank, JV van Thienen, H van Tinteren and JB Haanen. Vemurafenib for BRAF V600 mutated advanced melanoma results of treatment beyond progression. *Eur J Cancer.* 2015 Mar;51(5):642-52

J Mueller, O Krijgsman, J Tsoi, L Robert, W Hugo, P Abrao Possik, P Cornelissen-Steijger, MH Geukes Foppen, K Kemper, C Goding, U McDermott, C Blank, J Haanen, TG Graeber, RS Lo, A Ribas and DS Peepers. Low MiTF/AXL Ratio Predicts Early Resistance to Multiple Targeted Drugs in Melanoma. *Nat Commun.* 2014 Dec 15;5:5712

MH Geukes Foppen, JBAG Haanen. Gecombineerde BRAF- en MEK-remming bij melanomen met BRAF-V600-mutaties. *Ned Tijdschr Oncol.* 2014;11:128-9

MH Geukes Foppen, JBAG Haanen. Huidkanker: BRAF- en NRAS-mutaties. *Analyse.* 2014;69(1):4-7

MH Geukes Foppen, JMMB Otten, FF van Doormaal, F di Nisio, DJ Richel, M Prins, HR Büller. Gerandomiseerd onderzoek naar het effect van het laagmoleculairgewichtheparine nadroparine op overleving bij kankerpatiënten. *Ned Tijdschr Hematol.* 2012; 9(3):106-115

DS Chirnomas, MH Geukes Foppen, K Barry, J Braunstein, LA Kalish, EJ Neufeld, AJ Powell. Practical implications of liver and heart iron load assessment by T2\*-MRI in children and adults with transfusion-dependent anemias. *Am J Hematol.* 2008;83(10):781-3





## DANKWOORD

Allereerst wil ik alle patiënten en hun naasten hartelijk bedanken voor het meedoen aan de verschillende studies, die in dit proefschrift beschreven zijn.

Geachte promotor professor J.B.A.G. Haanen, beste John,

Ik ben je ontzettend dankbaar dat ik onder jouw hoede mijn promotietraject heb mogen doorlopen. Dat je mij zoveel vrijheid en vertrouwen gaf om de TIL- en TCR-studies (tenslotte jouw kindjes) te leiden heeft me erg goed gedaan. Daarnaast blijf ik er versteld van staan met hoeveel gemak en snelheid jij al mijn stukken nakeek en weer terugstuurde. De afgelopen vier jaar zijn voorbij gevlogen. Nogmaals dank dat je me deze mogelijkheid hebt geboden.

Geachte copromotor professor C.U. Blank, beste Christian,

Ik weet nog dat ik jou in de lente van 2013, een mail stuurde met de vraag of ik bij jou kon promoveren. Als ik me niet vergis stuurde je binnen enkele uren al terug dat jij en John wel iets voor mij hadden en dat ik gauw op gesprek mocht komen. Ik vind het bewonderenswaardig om te zien met hoeveel passie jij onderzoek en kliniek afwisselt. Ik heb ontzettend veel van je geleerd en hoop over een paar jaar met net zoveel passie als jij kliniek en onderzoek te kunnen afwisselen.

Beste dr. J. V. van Thienen, beste Hans,

Ik wil je ontzettend bedanken voor alle hulp met mijn manuscripten en kritische blik. Ook heel veel dank dat jij er altijd was voor alle klinische vragen als John en Christian op congres waren.

Mijn paranimf Mette,

Ik weet nog dat jij als oudste-co aan het werk ging op afdeling 4B, waar ik bezig was als ANIOS. De klik was er meteen! Van de Willemsparkschool, het HLZ en dat alles buiten Amsterdam toch als een soort buitenland aanvoelt. Dat we nu samen als AIOS begonnen zijn is echt de kers op de taart. Dank je wel voor de enorm gezellige tijd in het AvL, tijdens etentjes/borrels en op ASCO. Wat ben ik blij dat jij straks naast mij staat op deze belangrijke dag.

Mijn andere paranimf, beste Thomas,

Dank dat jij mijn broertje bent. Wat een ontzettend leuke tijd hebben wij al zo lang samen gehad. Van samen op voetbal, samen op vakantie, naar samen wonen, naar nu samen papa. Ik kijk uit naar de komende jaren waarin er voor ons allebei nog een heleboel spannende dingen aan zitten te komen en hoop daarvan ontzettend veel met jou te kunnen delen.

Het groepje interne-en-een-beetje-gyn, beste Annelot, Lisanne, Mette, Sanne en Sheima, Wat hebben wij een leuke tijd gehad in het O-gebouw. Ik kijk met ontzettend veel plezier terug op onze etentjes in restaurants en bij jullie thuis. Dat we deze traditie, ook nu we allemaal weg zijn uit het O-gebouw, nog maar heel lang mogen voortzetten.

Alle onderzoekers van het O-gebouw,  
Dank voor de gezellige koffie en taart-momentjes, de fijne lunches, de OOA-retreats en de gezellige sfeer in het O-gebouw. Beste Maarten en Sheima, wat heb ik het fijn gehad met jullie als kamergenootjes!

Het B3/B6 TIL-team, beste Joost, Maaïke, Noor en Renate,  
Zonder jullie geen TIL, geen TIL-studie en dus ook geen promotieplek voor mij. Dank jullie wel voor de enorm plezierige samenwerking in de afgelopen jaren. Jullie zijn echt een topteam!

Beste Lisette,  
Wat was het leuk om na drie jaar als enige arts-onderzoeker bij John en Christian een metgezel te krijgen. Samen een artikel schrijven, de congressen naar Chicago en Kopenhagen en de etentjes na werk zijn wat mij betreft slechts enige van de hoogtepunten van het afgelopen jaar. Ik bewonder jouw gedrevenheid en kennis en ben stiekem wel een beetje jaloers op jouw fotografische geheugen. Ik ben ervan overtuigd dat jij ook over niet al te lang je eigen boekje af hebt.

Beste Maartje,  
Wat ontzettend fijn dat jij de TIL- en TCR-studies van mij kon overnemen als nieuwe arts-onderzoeker. “Marnix deed het altijd zo” heeft je volgens mij een paar weken achtervolgd, maar al gauw heb jij je eigen plekje veroverd in het TIL-team en in het AvL. In de korte tijd dat je er werkt heb je al zoveel voor deze studies betekend. Ik weet zeker dat John en Christian ontzettend veel plezier aan jou gaan beleven als hun PhD-student in de komende jaren.

Allerliefste pap en mam,  
Dank jullie wel voor jullie onvoorwaardelijke steun en liefde, niet alleen de afgelopen vier jaar, maar al mijn hele leven. Zonder jullie hulp en vertrouwen in mij was ik misschien nooit geneeskunde gaan studeren en was deze promotie er nooit gekomen. Pap dank je wel voor het vaak meedenken met mijn artikelen, met ideeën voor nieuwe analyses en het doorsturen van al die artikelen die jij zelf las en interessant vond. Mam dank je voor al je vragen en interesse tonen in mijn onderzoek. Al zeg ik het niet vaak, ik kan me geen fijnere ouders dan jullie bedenken.

Lieve Babette, lieve Babzie,

Wat ben ik na 14 jaar nog ontzettend blij dat ik jou in het eerste jaar van geneeskunde heb leren kennen. Ik ben zo trots op je dat jij nu al longarts bent. Dank je wel voor alle geweldige reisjes, etentjes en ontzettend leuke tijd samen de laatste jaren. Met de geboorte van Julian, jij als longarts en ik in opleiding zijn er weer allemaal nieuwe hoofstukken aangebroken.



## CURRICULUM VITAE

Marnix Heimen Geukes Foppen was born in Amsterdam, the Netherlands on September 29<sup>th</sup>, 1983. He grew up with his parents and brother in Amsterdam, but lived between 1989 and 1993 in San Martino Sinzano, near Parma, Italy. He graduated from secondary school at the Nieuwe School in Amsterdam in 2002 and continued with medical training at the Academic Medical Center (University of Amsterdam). In 2007 he spent five months at the Boston Children's Hospital for a research project focusing on liver and heart iron load assessment by MRI in patients with transfusion-dependent anemias (supervision dr. Ellis J. Neufeld). After an internship at the Netherlands Cancer Institute in 2010 he graduated from medical school. After medical school he worked for one and a half years as a resident internal medicine at the Netherlands Cancer Institute, followed by one and a half years at the MC Slotervaart. In 2013 he started his PhD research at the Netherlands Cancer Institute at the department of medical oncology under daily supervision of prof. John B.A.G. Haanen and prof. Christian U. Blank. He performed research on the clinical aspects of immunotherapy and targeted therapy in patients with metastatic melanoma.

As of the 1<sup>st</sup> of September 2017, he started his specialization in internal medicine at the Rode Kruis Ziekenhuis in Beverwijk and the Academic Medical Center in Amsterdam under the supervision of dr. Hanneke S. van den Broek and prof. Suzanne E. Geerlings.

