

Valproic acid ทางเลือกหนึ่งในการใช้รักษาผู้ป่วย Myelodysplastic Syndromes (MDS)

พวงเพ็ญ ฤทธิวีรกุล*

**Ritteeverakul P. Valproic acid, an alternative treatment in Myelodysplastic Syndrome.
Chula Med J 2013 Jul – Aug; 57(4): 447 - 55**

MDS is a group of abnormality in hematologic stem cells characterized by ineffective hematopoiesis and various clinical presentations. Treatment of MDS is costly, and may not be possible in most areas in Thailand. Valproic acid (VPA) is used for the treatment of convulsion with low adverse reaction. It can also act as histone deacetylase inhibitor, and can be administered orally. The study of treatment of MDS patients with VPA alone or in combination with other drugs, the dose was adjusted to get serum concentration 50 - 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. found that the responses was quite good in hematologic improvement and reduction in blood transfusion. The use of VPA in the treatment of MDS is safely and efficacy.

Keywords: Valproic acid, myelodysplastic, histone deacetylase inhibitor.

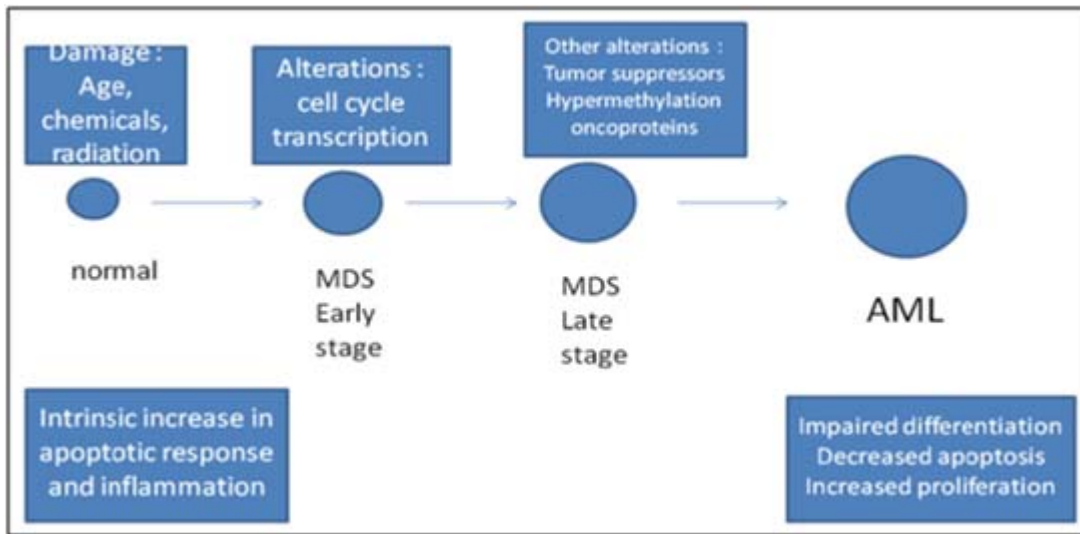
Reprint request: Ritteeverakul P. Department of Pharmacy, King Chulalongkorn Memorial Hospital, The Thai Red Cross Society, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. April 3, 2013.

พวงเพ็ญ ฤทธิวีรกุล. Valproic acid ทางเลือกหนึ่งในการใช้รักษาผู้ป่วย Myelodysplastic Syndromes (MDS). จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2556 ก.ค. - ส.ค.; 57(4): 447 - 55

MDS คือ กลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของไขกระดูกในการสร้างเม็ดเลือด ทำให้ไม่สามารถสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดได้เพียงพอ มีการแสดงออกของโรคหลากหลาย ได้แก่ ผิวหนังซีดผิดปกติ โลหิตจาง อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย ใจสั่น มีจ้ำเลือดผิดปกติ ฟกช้ำ เลือดออกมาก มีไข้ เจ็บป่วยเรื้อรัง ติดเชื้อง่าย การรักษามีค่าใช้จ่ายที่สูง และบางการรักษาที่ไม่สามารถทำได้ในโรงพยาบาลในหลายพื้นที่ในประเทศไทย ปัจจุบันพบว่า Valproic acid (VPA) ที่ใช้เป็นยากันชักที่ราคาไม่แพง ผลข้างเคียงน้อย ผู้ป่วยสามารถรับประทานได้ มีฤทธิ์เป็น histone deacetylase inhibitor (HDACI) ด้วย จึงมีการนำยานี้มาศึกษาผลทางคลินิกเพื่อใช้รักษาผู้ป่วย MDS ทั้งในรูปแบบที่ใช้เป็นยาเดี่ยวและ/หรือใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่น ๆ โดยปรับขนาดยา VPA ให้ได้ระดับความเข้มข้นในเลือด 50 - 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาค่อนข้างดี โดยเฉพาะผลทางด้าน การเพิ่มขึ้นของเลือด (hematologic improvement) และการลดลงของการรับเลือด (blood transfusion)

คำสำคัญ: วาลโปรอิก แอซิด, ไมอิลิดิสพลาสติก, ตัวยับยั้งฮิสโตนดีแอเซทิลเลส.



รูปที่ 2. ทฤษฎีการเปลี่ยนแปลงทั้งในระดับเซลล์และระดับโมเลกุลของ MDS ที่มีการดำเนินของโรคเป็น AML โดยสาเหตุของการเสียหาย ถูกทำลายมาจาก อายุ สารเคมี รังสี ที่ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในของ cell cycle และการทำงานของยีน⁽³⁾

ตารางที่ 1. ความสัมพันธ์ระหว่าง IPSS score ระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ย และอัตราเสี่ยงต่อการเป็น AML ในกรณีที่ไม่ได้รับการรักษา⁽⁵⁾

Risk category	Overall score	Median survival (year)	25% AML progression (year)
Low	0	5.7	9.4
Intermediate-1	0.5 – 1.0	3.5	3.3
Intermediate-2	1.5 – 2.0	1.1	1.1
High	> 2.5	0.4	0.2

แนวทางการดูแลรักษาในปัจจุบัน

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรค MDS ในปัจจุบันพิจารณาจากการประเมินภาวะความเสี่ยงที่ผู้ป่วยจะกลายเป็น AML ร่วมกับภาวะอื่น ๆ ของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ ความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวัน (performance status) ภาวะโรคร่วม (comorbidity) ภาวะทางจิตใจ และสังคม ความพึงพอใจและความพร้อมในการรักษา โดยหากเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ (low risk group) จุดประสงค์หลักของการรักษา คือ การรักษาภาวะเม็ดเลือดต่ำ (cytopenia) และการรักษาแบบประคับประคอง ส่วนกลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk group) คือ

การชะลอการเกิด AML ทั้งนี้โดยทั่วไปการรักษาผู้ป่วยในระยะแรกจะใช้วิธีการให้เลือดและผลิตภัณฑ์ของเลือด ซึ่งในแต่ละครั้งอาจทำให้มีการสะสมของธาตุเหล็กในตับหัวใจ และอวัยวะอื่น ๆ ของผู้ป่วยด้วย ผู้ป่วยบางรายจึงจำเป็นต้องได้รับยาขับเหล็กควบคู่ไปกับการให้เลือดเพื่อกำจัดเหล็กที่มีปริมาณมากเกินไปออกจากร่างกาย ส่วนผู้ป่วยที่อยู่ในระยะลุกลามจำเป็นต้องได้รับการรักษาที่เพิ่มมากขึ้น เช่น การให้ยาในกลุ่ม Immuno-modulating agents, Immunosuppressive agents, Hypomethylating agents, การใช้ยาเคมีบำบัด หรือการปลูกถ่ายไขกระดูก เป็นต้น^(5,6) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. แสดงแนวทางการรักษาผู้ป่วย MDS ที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน^(5,6)

วิธีการรักษา สำหรับแต่ละอาการ

Best supportive care : transfusions, antibiotics

Hematopoietic growth factors : erythropoietin, darbepoietin, G-CSF

Transcriptional modify therapy

- Hypomethylating agents : 5-azacitidine*, decitabine*
- Histone deacetylase inhibitors[#]

Immunomodulatory agents : lenalidomide*, ATG, cyclosporine, thalidomide

Low-dose chemotherapy (low dose cytarabine)

Intensive (AML-like) chemotherapy [such as cytarabine (7 days) + an anthracycline (3 days)]

Allogeneic blood or marrow cell transplantation (rarely autologous blood cell transplantation)

* FDA approved for the treatment of MDS, [#] Only available in clinical trial

จากตารางที่ 2 ยาที่ได้รับการอนุมัติหรือยอมรับให้ใช้เป็นยาสำหรับรักษาโรค MDS ในปัจจุบันมีเพียง 3 ตัว ได้แก่ 5-azacitidine, decitabine และ lenalidomide ซึ่งค่อนข้างมีความจำกัดของสถานที่หรือแหล่งที่จะนำไปใช้ รวมทั้งราคาค่อนข้างแพง จึงมีการศึกษาหลาย ๆ การศึกษาที่อยู่ในระหว่างการดำเนินงานวิจัยทางคลินิกในระยะที่ 1 และ 2 เพื่อที่จะนำยาในกลุ่มที่มีกลไกการออกฤทธิ์เป็น histone deacetylase inhibitor (HDACI) โดยเฉพาะ VPA ซึ่งราคาไม่แพง สามารถใช้ได้อย่างทั่วถึง และค่อนข้างปลอดภัยมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย MDS

กลไกด้าน Epigenetics และฤทธิ์ยับยั้ง Histone deacetylase (Histone deacetylase inhibitor; HDACI)^(4, 7-9)

กลไกด้าน epigenetics มีความสำคัญในการควบคุมการแสดงออกของยีนและการถ่ายทอดคำสั่งของยีน ซึ่งไม่ได้เกิดจากการเปลี่ยนแปลงลำดับของ DNA แต่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างของสารถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เรียกว่าโครมาติน (chromatin) โดยเฮนไซม์ ซึ่งกลไกดังกล่าวนี้สามารถเปลี่ยนแปลงย้อนกลับได้ (reversible) โดยการให้ยาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงกระบวนการ 3 ชนิด ได้แก่ กระบวนการใส่หมู่ methyl

กับ DNA (DNA methylation), กระบวนการเปลี่ยนแปลง histone (histone modification) และกระบวนการควบคุมโดย micro RNA (miRNA regulation) สำหรับบทความนี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะผลต่อกระบวนการ histone modification จากยา VPA ที่มีฤทธิ์เป็น HDACI เท่านั้น histone เป็นโปรตีนขนาดเล็กที่มีกรดอะมิโน lysine และ arginine เป็นองค์ประกอบสำคัญ โดย histone จะถูกพันรอบด้วยสาย DNA จำนวน 147 คู่เบส (base pairs) รวมตัวกันเรียกว่า histone complex หรือ nucleosome (รูปที่ 3) และเมื่อ histone complex หลาย ๆ อันต่อเรียงกันจะกลายเป็นสารถ่ายทอดทางพันธุกรรมหรือโครมาติน (chromatin) ทั้งนี้ histone เป็นโปรตีนที่ถูกดัดแปร (modify) โดยปฏิกิริยาต่าง ๆ ได้ง่ายโดยปฏิกิริยาการเกิด histone modification ที่สำคัญมี 3 กลไก ได้แก่

1. Histone acetylation คือ ปฏิกิริยาเติมหมู่ acetyl เข้าไปที่กรดอะมิโน lysine ที่อยู่บริเวณปลาย N ของ histone ทำให้เกิดประจุลบจากกลุ่ม acetyl ผลักประจุลบของ DNA ลดการจับกันระหว่าง DNA และ histone ส่งผลให้โครมาตินคลายตัว (relax) และทำให้แฟคเตอร์ถอดรหัส (transcription factor) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ช่วยในกระบวนการถอดรหัสของ DNA สามารถไปจับกับ DNA

และเกิดกระบวนการถอดรหัสได้ เรียกโครมาตินที่อยู่ในสถานะคลายตัวนี้ว่า euchromatin ปฏิกริยานี้มีเอนไซม์ histone acetyltransferase (HAT) เป็นตัวเร่งปฏิกริยา

2. Histone deacetylation คือ ปฏิกริยาที่มีกรดอะมิโน acetyl ออกจาก lysine ของ histone ทำให้ histone กลับไปมีประจุบวกตามปกติ มีผลให้โครมาตินอัดตัวกันแน่นขึ้น (condense) จนทำให้แฟคเตอร์ถอดรหัส (transcription factor) ไม่สามารถเข้าไปจับกับ DNA ได้และกระบวนการถอดรหัสของ DNA ไม่เกิดขึ้น (repression) เรียกโครมาตินที่อยู่ในสถานะอัดตัวกันแน่นนี้ว่า heterochromatin ปฏิกริยานี้มีเอนไซม์ histone deacetylase (HDAC) เป็นตัวเร่งปฏิกริยา

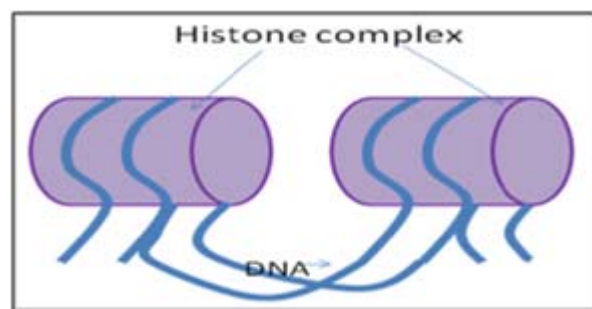
3. Histone methylation คือ ปฏิกริยาเติมหมู่ methyl ไปยัง histone และจะไปเปลี่ยนแปลง histone ทำให้เกิดการถอดรหัส (transcription) ของยีนหรือทำให้ไม่มีการแสดงออกของยีนได้ ปฏิกริยานี้มีเอนไซม์ histone methyltransferases (HMT) เป็นตัวเร่งปฏิกริยา

จากขบวนการ histone modification ข้างต้น จะเห็นว่าเอนไซม์ HDAC และเอนไซม์ HAT เป็นเอนไซม์สำคัญที่ทำงานร่วมกันในการควบคุมการขดตัวและคลายเกลียวของสายโครมาติน โดย HAT จะเติมหมู่ acetyl (acetylation) ให้แก่โปรตีนฮิสโตนที่จับกับ DNA ทำให้สาย DNA คลายเกลียวออก มีผลชักนำให้เกิดกระบวนการถอดรหัสได้ ในทางตรงกันข้าม HDAC จะดึงหมู่ acetyl ออก (deacetylation) ทำให้สาย DNA ขดเป็น

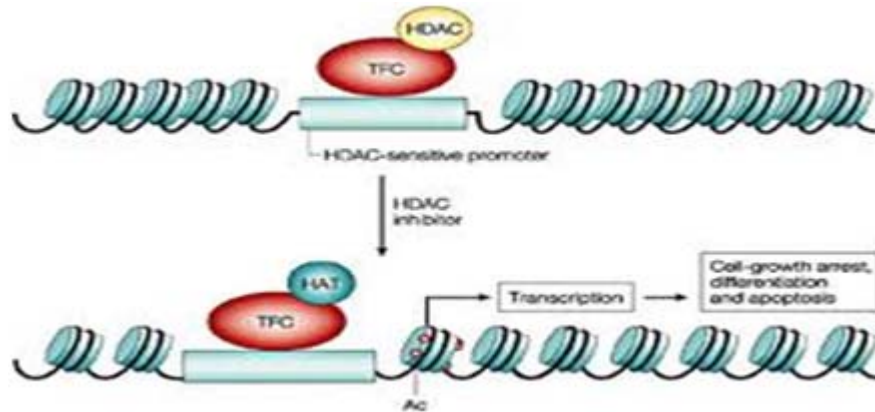
เกลียวแน่นมีผลหยุดกระบวนการถอดรหัส ดังนั้นการให้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง HDAC เช่น VPA จะทำให้ histone มีภาวะถูก acetylation มากขึ้น สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเกิดกระบวนการถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่มีหน้าที่หยุดวัฏจักรเซลล์ (antiproliferative activity) โปรตีนที่มีส่วนร่วมในกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง (apoptosis activity) โปรตีนที่ยับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenic activity) และโปรตีนที่กดกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (antimetastasis activity) (รูปที่ 4) จากฤทธิ์ดังกล่าวจึงมีผู้สนใจศึกษาผลการนำ VPA มาใช้ทางคลินิก โดยปัจจุบันอยู่ระหว่างการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในระยะที่ 2 ทั้งในรูปแบบการใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาเดิม เพื่อยืนยันหรือเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาในผู้ป่วยกลุ่ม MDS และ AML เพราะจากการศึกษาต่าง ๆ ก่อนหน้านี้ พบว่าในเซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่มีระดับของ HDACs สูงผิดปกติ หรือมีการทำงานของ HDACs มากผิดปกติ ทำให้มีการเสียสมดุลระหว่างการทำงานของ HAT และ HDAC

การศึกษาประสิทธิผลในระดับคลินิก (Clinical studies)

ข้อมูลผลการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญของ VPA ในผู้ป่วย MDS และ AML ที่ได้ตีพิมพ์ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2547 จนถึงปัจจุบัน มีดังนี้



รูปที่ 3. แสดงโครงสร้างของ chromatin ⁽⁷⁾



รูปที่ 4. แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ histone deacetylase inhibitors (HDACi)⁽⁷⁾

Kuendgen A. et al⁽¹⁰⁾ ทำการศึกษาครั้งแรกในปี พ.ศ. 2547 ในผู้ป่วย MDS และ AML จำนวน 18 ราย โดยให้ยา VPA อย่างเดียวหรือให้ร่วมกับยา all-trans retinoic acid (ATRA) ในขนาดยาที่ให้ระดับ VPA ในเลือด อยู่ในช่วง 50 - 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ และระยะเวลาการรักษาเฉลี่ย 30 วัน พบว่า อัตราการตอบสนองต่อการรักษาโดยวัดจากเกณฑ์ของ International working group (IWG) เท่ากับ 44% ช่วงเวลาในการตอบสนองคงอยู่เฉลี่ย (median response duration) 4 เดือน และในปี พ.ศ. 2548⁽¹¹⁾ ได้ทำการศึกษาต่อมาในผู้ป่วย 75 ราย พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มผู้ป่วย MDS สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วย AML คือ 52% และ 16% ตามลำดับ ทั้งนี้อัตราการตอบสนองต่อการรักษาทั้งกลุ่ม (overall response rate) คือ 24% นอกจากนี้ยังพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย VPA หรือเคยตอบสนองแล้วเกิด relapse การให้ยา ATRA เสริมจะให้อัตราการตอบสนองต่อการรักษาซ้ำอีกครั้ง และล่าสุดการศึกษาในปี พ.ศ. 2554⁽¹²⁾ ให้ยา VPA ร่วมกับยา azacitidine ในผู้ป่วย poor risk MDS และ AML จำนวน 24 ราย พบว่า VPA ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาของยา azacitidine โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย MDS โดยมีอัตราการตอบสนองสูงถึง 64% เมื่อเทียบกับทั้งกลุ่มที่มีอัตราการตอบสนองเพียง 37% Bug G. et al ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2548⁽¹³⁾ ให้ยา VPA ร่วมกับยา ATRA ในผู้ป่วย poor risk AML จำนวน

26 ราย ระยะเวลาการรักษาเฉลี่ยนาน 3 เดือน พบว่าช่วยชะลอหรือควบคุมอาการของโรคได้ชั่วคราว แต่ไม่พบ complete response

การศึกษาของ Bellos F. et al ในประเทศเยอรมนี ปี พ.ศ. 2551⁽¹⁴⁾ ให้ยา VPA ร่วมกับยา ATRA ในผู้ป่วย MDS และ AML ที่สูงอายุและ/หรือไม่สามารถรับการรักษาแบบ intensive chemotherapy จำนวน 22 ราย พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาทั้งกลุ่มเท่ากับ 27% ซึ่งเป็นอัตราการตอบสนองด้านผลเลือดที่ดีขึ้น 18% และอัตราการตอบสนองด้านการลดลงของการต้องได้รับเลือด 18% การศึกษา phase II แบบ multicenter ของ Voso, et al ในประเทศอิตาลีปี พ.ศ. 2552⁽¹⁵⁾ ทำในผู้ป่วย high risk MDS จำนวน 62 คน ที่ได้รับยา VPA ในขนาดที่ให้ระดับยาในเลือดมากกว่า 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ร่วมกับยา azacitidine ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาการอยู่รอดเฉลี่ย (median overall survival) เท่ากับ 14.4 เดือน complete remission rate 30.7%, อัตราการตอบสนองด้านผลเลือด 15.4% และสามารถชะลอ/ควบคุมอาการของโรคได้ 38.5%

สำหรับในประเทศไทยปี พ.ศ. 2555 ที่ผ่านมามีรายงานการรักษาผู้ป่วย 4 ราย ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น MDS ในช่วงระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี และจัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ด้วย VPA โดย ธงชัย เบญจเจริญวงศ์⁽¹⁶⁾ ในจำนวนนี้มี 3 รายที่ไม่เคยรับการรักษาด้วยยาใดมา

ก่อน ยกเว้นผลิตภัณฑ์จากเลือด packed red cell และมี 1 รายที่เคยได้รับยา oxymetholone ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยา VPA รูปแบบ controlled release อย่างเดียวนาน 9 - 11 เดือน โดยมีการปรับขนาดยาให้ระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดอยู่ในช่วง 50 - 100 µg/mL พบว่าผู้ป่วยทั้ง 4 ราย ตอบสนองต่อการรักษาภายใน 1 - 6 เดือน มีแนวโน้มของการตอบสนองต่อการรักษาด้านการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบิน เกล็ดเลือด และการลดลงของการรับเลือด ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องรับการให้เลือดและผลิตภัณฑ์ของเลือดบ่อยเท่าก่อนการรักษา

จากผลการศึกษาทางคลินิกและรายงานผู้ป่วยที่มีอยู่ ณ ปัจจุบัน พบว่าอาการข้างเคียงที่พบบ่อย คือ อาการทางระบบประสาท ได้แก่ สับสน (confusion) เหนื่อยล้า (fatigue) มึนงง (drowsiness) ซึ่งมักไม่รุนแรง และหายไปเมื่อหยุดยา จึงอาจสรุปได้เบื้องต้นว่าการใช้ VPA ในขนาดที่ให้ผลการรักษา คือ ระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดอยู่ในช่วง 50 - 100 µg/mL ให้ผลการตอบสนองทางคลินิกที่น่าพอใจทั้งในกลุ่มผู้ป่วย low risk MDS และ high risk MDS หรือ AML และการใช้ VPA ร่วมกับยาเดิมที่ใช้อยู่ก็อาจช่วยเสริมประสิทธิผลการรักษาผู้ป่วยได้

สรุป

VPA ที่ใช้เป็นยากันชัก ราคาไม่แพง ผลข้างเคียงน้อย รับประทานได้ ปัจจุบันพบว่ามีฤทธิ์เป็น HDACi จึงมีการศึกษาผลทางคลินิกเพื่อนำไปใช้รักษาผู้ป่วย MDS ทั้งในรูปแบบที่ใช้เป็นยาเดี่ยวและ/หรือใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่น ๆ ข้อมูลผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่าให้อัตราการตอบสนองต่อการรักษาค่อนข้างดี โดยเฉพาะผลทางด้านเลือดที่ดีขึ้น และการลดลงของการได้รับเลือด ดังนั้นในอนาคตยานี้ อาจได้รับการพิจารณาให้ใช้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย MDS

อ้างอิง

1. Kuendgen A, Gattermann N. Valproic acid for

the treatment of myeloid malignancies. *Cancer* 2007 Sep; 110(5): 943 - 54

2. Tefferi A, Vardiman JW. Mechanism of disease Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2009 Nov; 361(19): 1872 - 85

3. Vigna E, Recchia AG, Madeo A, Gentile M, Bossio S, Mazzone C, Lucia E, Morabito L, Gigliotti V, Stefano LD, et al. Epigenetic regulation in myelodysplastic syndromes: implications for therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2011 Apr; 20(4) :465 - 93

4. จันทนา รักแผน. Epigenetics and myelodysplastic syndrome. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2555 เม.ย. - มิ.ย.; 22(2): 141-7

5. Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood* 2008 May; 111(10) :4841 - 51

6. สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษา Myelodysplastic syndrome, ใน: ปัญญา เสกสรรค์, วิชัย ประยูรวิวัฒน์, ธานินทร์ อินทรกำธรชัย, บรรณฉัตร. แนวทางการรักษาโรคโลหิตวิทยาในประเทศไทย 2554, กรุงเทพฯ: นำอักษรกรพิมพ์, 2555: 153 - 63

7. สรายุทธ์ จันทรมหเสถียร. ยาด้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งฮิสโตนดีอะเซทิลเลส (Histone deacetylase inhibitors). *วารสารไทยเภสัชชนิพนธ์* 2549; 3(ส.ค.): 1-18

8. Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010

9. Kuendgen A, Gattermann N. Valproic acid for the treatment of myeloid malignancies. *Cancer* 2007 Sep; 110(5): 943 - 54

10. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Bernhardt A, Hildebrandt B, Haas R, Germing U,

- Gattermann N. Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid. *Blood* 2004 Sep; 104(5): 1266 - 9
11. Kuendgen A, Knipp S, Fox F, Strapp C, Hildebrandt B, Steidl C, Germing U, Haas R, Gattermann N. Results of a phase 2 study of valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid in 75 patients with myelodysplastic syndrome and relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2005 Dec; 84 Suppl 1: 61 - 6
12. Kuendgen A, Bug G, Ottmann OG, Haase D, Schanz J, Hildebrandt B, Nachtkamp K, Neukirchen J, Dienst A, Haas R, et al. Treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with a combination of 5-azacytidine and valproic acid. *Clin Epigenetics* 2011 Aug; 2(2): 389-99
13. Bug G, Ritter M, Wassmann B, Schoch C, Heinzl T, Schwarz K, Romanski A, Kramer OH, Kampmann M, Hoelzer D, et al. Clinical trial of valproic acid and all-trans retinoic acid in patients with poor-risk acute myeloid leukemia. *Cancer* 2005 Dec; 104(12): 2717 - 25
14. Bellos F, Mahlkecht U. Valproic acid and all-trans retinoic acid: meta-analysis of a palliative treatment regimen in AML and MDS patients. *Onkologie* 2008 Nov; 31(11): 629 - 33
15. Voso MT, Santini V, Finelli C, Musto P, Pogliani E, Angelucci E, Fioritoni G, Alimena G, Maurillo L, Cortelezzi A, et al. Valproic acid at therapeutic plasma levels may increase 5-azacytidine efficacy in higher risk myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res* 2009 Aug; 15(15): 5002-7
16. ธงชัย เบญจเจริญวงศ์. การรักษาผู้ป่วย Myelodysplastic syndrome (MDS) ด้วย Valproic acid. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2555 เม.ย. - มิ.ย.; 22(2): 107 - 14