



## บทบาทของ Valproic acid ในฐานะยาเสริมในการรักษามะเร็ง

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

3 หน่วยกิต

ผู้เขียนบทความ

ชื่อ ดร.ภก.สุรียณ อู่ยตระกูล

สังกัด สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์

### บทคัดย่อ

ยา valproic acid มีข้อบ่งใช้เป็นยากันชักและยารักษาโรคทางระบบประสาทมานานแล้ว แต่ในช่วงประมาณ 20 ปีที่ผ่านมา นักวิจัยค้นพบฤทธิ์ยับยั้ง histone deacetylase (HDAC) ของยา valproic acid และค้นพบความสัมพันธ์ระหว่าง HDAC และการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ทำให้ยา valproic acid ได้รับความสนใจศึกษาอีกครั้งในฐานะยารักษามะเร็ง บทความนี้จะได้ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับผลการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของ valproic acid ต่อเซลล์มะเร็ง และรวบรวมผลการศึกษาในทางคลินิกของยานี้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งประเภทต่าง ๆ เช่น มะเร็งระบบประสาท มะเร็งเต้านม มะเร็งผิวหนัง และมะเร็งเม็ดเลือด เป็นต้น

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เภสัชกรมีความรู้ความเข้าใจเภสัชวิทยาของยา valproic acid
2. เภสัชกรสามารถระบุกลไกการออกฤทธิ์ของยา valproic acid ที่ส่งผลต่อเซลล์มะเร็ง
3. เภสัชกรสามารถอธิบายผลการศึกษการใช้ valproic acid เพื่อรักษามะเร็งชนิดต่าง ๆ ทั้งทางพรีคลินิกและคลินิก

## คำสำคัญ

Valproic acid, มะเร็ง, histone deacetylase, histone deacetylase inhibitor, drug repositioning

## บทนำ

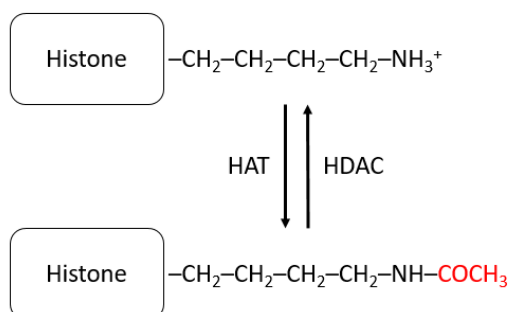
Valproic acid เป็นยาที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นตั้งแต่ประมาณหนึ่งร้อยปีก่อน โดยเป็นอนุพันธ์ของ valeric acid ซึ่งเป็นองค์ประกอบของพืชสมุนไพร *Valeriana officinalis* เดิมที valproic acid ถูกใช้เป็นตัวทำละลายสำหรับสารประกอบอินทรีย์ จนกระทั่งปี 1963 มีการศึกษาฤทธิ์ของสารประกอบ khellin derivatives จึงค้นพบฤทธิ์ต้านอาการชัก (anticonvulsant) ของยา valproic acid (López-Muñoz et al., 2012) นับแต่นั้นเป็นต้นมา valproic acid จึงถูกใช้เป็นการต้านอาการชักมาโดยตลอด

## เภสัชวิทยาทั่วไปของยา valproic acid

ยา valproic acid มีน้ำหนักโมเลกุล 144.21 g/mol มีค่าการละลายน้ำต่ำ (~1 mg/mL) และมีความเป็นกรดเล็กน้อย (pKa 4.8) (PubChem Database) ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลักที่ใช้เป็นยาต้านอาการชักคือการเพิ่มการสังเคราะห์ gamma-aminobutyric acid (GABA) ลดการนำ GABA ออกจากระบบประสาท และยับยั้งการทำลาย GABA กลไกทั้งหมดนี้ทำให้การขนส่งสารสื่อประสาท GABA ทำงานได้ดีขึ้น นอกจากนี้ valproic acid ยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอื่น ๆ เช่น ลดการปลดปล่อย excitatory amino acid และ  $\beta$ -hydroxybutyric acid ยับยั้ง NMDA receptor mediated excitatory transmission ปิดกั้น voltage gated  $\text{Na}^+$  channels ปิดกั้น calcium channels กระตุ้นการไหลเวียนของ potassium โดย calcium และควบคุมการขนส่งสารสื่อประสาท serotonin และ dopamine (Tomson et al., 2016) นอกเหนือจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาดังกล่าวข้างต้น valproic acid ยังมีกลไกการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษามะเร็งคือการยับยั้ง histone deacetylase (HDAC) enzyme

HDAC เป็น enzyme ที่พบได้ในแทบทุกเซลล์ของสิ่งมีชีวิต มีหน้าที่ควบคุมสมดุลของ acetylation ของโปรตีน histone กล่าวคือภายในเซลล์จะมีโปรตีนชนิดหนึ่งชื่อว่า histone ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งเซลล์ โปรตีน histone จะถูกเติมหมู่ acetyl เข้าไปที่ตำแหน่ง lysine โดย enzyme ที่ชื่อ histone acetyltransferase (HAT) และจะถูกดึงหมู่ acetyl ออกโดย enzyme ที่ชื่อ histone deacetylase (รูป 1) กระบวนการเติม/ถอนหมู่ acetyl นี้เป็นกระบวนการที่ผันกลับได้และต้องมีความสมดุล หากกระบวนการฝ่ายใดฝ่ายหนึ่งถูกปิดกั้นก็จะทำให้เซลล์ตายได้ (Peserico and Simone, 2011) อย่างไรก็ตาม การศึกษาในปัจจุบันเน้นการยับยั้ง HDAC มากกว่า HAT เนื่องจากพบว่าการยับยั้ง HDAC ส่งผลให้เกิด apoptosis ของเซลล์ได้มากกว่า HAT (Yang and Seto, 2007)

รูป 1 ภาพจำลองกระบวนการ acetylation/deacetylation ของโปรตีน histone



### เภสัชวิทยาของยา valproic acid ที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง

ในปี 2001-2002 Phiel และคณะ, Gottlicher และคณะ และ Cinatl และคณะ ได้ตีพิมพ์ผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ valproic acid ในการยับยั้งการทำงานของ HDAC (Phiel et al., 2001, Göttlicher et al., 2001, Cinatl et al., 2002) ทำให้ต่อมามีผู้สนใจศึกษาฤทธิ์การยับยั้ง HDAC ของ valproic acid มากขึ้นจนพบว่ายานี้สามารถยับยั้งการทำงานของ HDAC แบบจำเพาะเจาะจงต่อ class I คือ HDAC 1-3 และ class IIa คือ HDAC 4, 5 และ 7 ได้ (Blaheta et al., 2005)

จากนั้น Gurvich และคณะศึกษาพบว่า valproic acid สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็ง leukaemia ชนิด K562 และ U937 ในหลอดทดลอง โดยการวัดปริมาณ acetylation ของโปรตีน histone H3 และ H4 และยังสามารถยืนยันได้ว่าฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งของ valproic acid นั้นไม่สัมพันธ์กับฤทธิ์ต้านอาการชัก เนื่องจากยากันชักอื่นเช่น phenobarbital และ phenytoin ไม่พบฤทธิ์ดังกล่าว (Gurvich et al., 2004) ผลการศึกษาเหล่านี้เป็นการกระตุ้นให้นักวิทยาศาสตร์หันมาสนใจศึกษา valproic acid อีกครั้งในฐานะของยาที่มีศักยภาพในการพัฒนาเป็นยารักษามะเร็ง

นอกเหนือจากกลไกหลักในการรักษามะเร็งโดยการยับยั้ง HDAC แล้ว พบว่ายา valproic acid ยังส่งผลยับยั้งเซลล์มะเร็งผ่านกลไกอื่น ๆ ได้เช่นกัน เช่น ออกฤทธิ์ที่ Akt/GSK3 $\beta$  signalling pathway ( $\beta$ -catenin pathway) โดยการเพิ่ม phosphorylation ของ Akt และยับยั้ง phosphorylation ของ GSK3 $\beta$  ออกฤทธิ์เพิ่มระดับ 5-lipoxygenase (5-LOX) protein ยับยั้ง P-glycoprotein (P-gp) และ multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1) ซึ่งล้วนแล้วแต่ส่งผลให้เซลล์มะเร็งตาย (apoptosis) ทั้งสิ้น นอกจากนี้ยังอาจมีฤทธิ์ยับยั้ง tumour angiogenesis ทางอ้อมได้อีกด้วย (Blaheta et al., 2005)

### การศึกษาทางคลินิก

จากผลการศึกษาทางพรีคลินิกของยา valproic acid ทำให้มีผู้ทำการวิจัยผลทางคลินิกของยาต่อโรคมะเร็งเป็นจำนวนมาก เฉพาะงานวิจัยที่ขึ้นทะเบียนไว้ที่ ClinicalTrials.gov มีมากกว่า 80 การศึกษา มีทั้งการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ มะเร็งสมองชนิด glioblastoma มะเร็งปอด มะเร็งปากมดลูก มะเร็งต่อมไทรอยด์ มะเร็งตับ เป็นต้น (Clinicaltrials.gov) ในที่นี้จะขอยกตัวอย่างผลการศึกษาทางคลินิกของ valproic acid ต่อโรคมะเร็งบางชนิด โดยเรียงตามชนิดของโรคมะเร็งที่มีการศึกษาทางคลินิกจำนวนมากไปน้อย เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาต่อไป

## *Glioma*

โรค glioma เป็นมะเร็งชนิดแรก ๆ ที่มีผู้ศึกษาประสิทธิผลทางคลินิกของ valproic acid เนื่องจากเป็นโรคมะเร็งของระบบประสาท และ valproic acid เองก็ถูกใช้ในการรักษาโรคลมชักซึ่งเป็นโรคทางระบบประสาทเช่นกัน Yuan และคณะได้รวบรวมการศึกษาแบบ cohort จำนวน 5 การศึกษามาวิเคราะห์แบบ meta-analysis พบว่าการใช้ valproic acid สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (overall survival [OS]) ของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา valproic acid (HR 0.56; 95%CI 0.44-0.71) และเมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยก็พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ valproic acid เดี่ยว ๆ หรือใช้ valproic acid ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่นมีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น (Yuan et al., 2014)

นอกจากนี้ การศึกษาโดย Krauze และคณะพบว่าการใช้ valproic acid ขนาด 25 mg/kg ในผู้ป่วย glioblastoma ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมกับยา temozolomide ช่วยเพิ่มประสิทธิผลทางคลินิกเมื่อเทียบกับข้อมูลเดิมของโรค โดยพบว่า median OS ของผู้ป่วยที่ได้รับ valproic acid ในการศึกษาคือ 29.6 เดือน และ median progression-free survival (PFS) คือ 10.5 เดือน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบเป็นอาการที่เกี่ยวข้องกับการให้รังสีรักษา เช่น พิษต่อเลือดและไขกระดูก พิษต่อระบบประสาท เป็นต้น (Krauze et al., 2015)

ขณะที่ผลการศึกษากการใช้ valproic acid ในผู้ป่วย glioma ผู้ใหญ่ค่อนข้างให้ผลดี การศึกษาในผู้ป่วย glioma ที่เป็นเด็กยังมีน้อยมาก จากการศึกษาแบบ prospective cohort ในผู้ป่วยเด็กจำนวน 6 คนที่ได้รับ valproic acid ขนาดเริ่มต้น 25 mg/kg/day และปรับขนาดยาจนได้ระดับยาในเลือดต่ำสุดที่ steady state คือ 100-150 µg/mL พบว่ามีผู้ป่วยหนึ่งคนตอบสนองด้านมะเร็งต่อยา valproic acid บางส่วน (tumour partial response) และอีกหนึ่งคนตอบสนองด้านมะเร็งเล็กน้อย (tumour minor response) ตามเกณฑ์การประเมิน Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) เวอร์ชัน 1.0 (Su et al., 2011)

อีกการศึกษารายงานผลผู้ป่วยเด็ก 44 คนที่อยู่ในการศึกษา HIT-GBM ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับยา valproic acid ขนาดเริ่มต้น 10 mg/kg/day ในสัปดาห์ที่ 1 และเพิ่มเป็น 20 mg/kg/day ในสัปดาห์ที่ 2 เสริมจากการรักษาหลักด้วยการฉายแสงและยาเคมีบำบัด ผลการศึกษาพบว่า

median OS ของผู้ป่วยทั้งหมดอยู่ที่เพียง 1.33 ปีเท่านั้น โดยความเข้มข้นของ valproic acid ในเลือดของผู้ป่วยเฉลี่ยอยู่ที่ 99 µg/mL (Wolff et al., 2008)

จากผลการศึกษาข้างต้นสรุปได้ว่าการใช้ยา valproic acid เป็นยาเสริมการรักษาโรคมะเร็งของระบบประสาท (glioma) มีประสิทธิผลที่ดีกว่าการไม่ได้รับยา ยกเว้นการใช้ยาในผู้ป่วยเด็กยังต้องการข้อมูลสนับสนุนเพิ่มเติม

### *Breast cancer*

ยา valproic acid ได้รับความสนใจในการนำมาใช้รักษามะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้นมากในช่วงหลายปีที่ผ่านมา เนื่องจากพบว่า valproic acid สามารถทำลายเซลล์มะเร็งเต้านมได้ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ที่หลากหลาย ทั้งการกระตุ้น cell cycle arrest กระตุ้น cell apoptosis ยับยั้ง cancer cell migration และ metastasis และกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบการเสริมฤทธิ์ (synergistic effect) ระหว่าง valproic acid และยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งเต้านม เช่น hydroxyurea, capecitabine, camptothecin, epirubicin และ cisplatin อีกด้วย (Heers et al., 2018)

แม้ว่าจะมีการศึกษาระดับพรีคลินิกจำนวนมากสนับสนุนความเป็นไปได้ที่จะใช้ valproic acid เป็นยาเสริมกับแผนการรักษาหลักของโรคมะเร็งเต้านม แต่ยังมีงานวิจัยเชิงคลินิกในปริมาณจำกัด จากการศึกษา phase I ที่ศึกษาผลทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งที่รับยา valproic acid ขนาดตั้งแต่ 15-160 mg/kg/day ตามด้วย epirubicin พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมี partial response จำนวน 3 ราย และมี stable disease จำนวน 4 ราย จากจำนวนผู้ป่วย 10 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับยา valproic acid ในเลือดสูงกว่า 100 µg/mL (Münster et al., 2007) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่คล้ายกันทำการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 25 รายที่ได้รับยา valproic acid ขนาด 120 mg/kg/day ตามด้วย epirubicin หรือ FEC regimen (5-fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide) พบว่าผู้ป่วย 12 ราย (48%) มี objective response และมีผู้ป่วยเพียง 3 ราย (12%) ที่มี disease progression (Munster et al., 2009)

การศึกษาโดย Arce และคณะ พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับ magnesium valproate ขนาด 30 mg/kg วันละ 3 ครั้ง และ hydralazine มี complete response จำนวน 5 ราย (31%) มี partial response จำนวน 8 ราย (50%) มี stable

disease จำนวน 3 ราย (19%) และไม่พบผู้ป่วยที่มี disease progression แต่การศึกษานี้พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับยา valproic acid ในเลือดของผู้ป่วยคือ  $87.5 \pm 22.6$   $\mu\text{g/mL}$  เท่านั้น (Arce et al., 2006)

อย่างไรก็ตาม การศึกษา phase II การศึกษาหนึ่ง ศึกษาผลของการใช้ magnesium valproate 40 mg/kg วันละ 3 ครั้ง และ hydralazine เสริมกับการรักษาหลักด้วยยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม พบว่าจากจำนวนผู้ป่วย 3 ราย มีสองรายที่มี disease progression และอีกหนึ่งรายมี stable disease (Candelaria et al., 2007) ดังนั้น ประสิทธิภาพของการใช้ valproic acid เพื่อเสริมการรักษาโรคมะเร็งเต้านมนั้นยังจำเป็นต้องใช้หลักฐานจากการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติม

### *Melanoma*

การใช้ valproic acid ร่วมกับยาเคมีบำบัดเพื่อรักษาโรคมะเร็งผิวหนังได้รับความสนใจ จากการค้นพบ synergistic effect ระหว่าง valproic acid และ topoisomerase II inhibitors ซึ่งเป็นกลุ่มยาหนึ่งที่ใช้รักษามะเร็งผิวหนัง (Marchion et al., 2004) Daud และคณะศึกษาผลของการใช้ valproic acid ขนาด 30, 45, 60 และ 90 mg/kg/day ร่วมกับยา karenitecin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม topoisomerase I inhibitors ในการรักษามะเร็งผิวหนัง ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับยา valproic acid ในเลือดของผู้ป่วยคือ 184  $\mu\text{g/mL}$  ผู้ป่วย 13 รายจาก 33 รายมี stable disease โดยรายที่ตอบสนองต่อยาดีที่สุดสามารถยืดระยะเวลาการดำเนินไปของโรคได้ถึง 50 สัปดาห์ ค่า median time to progression คือ 8.9 สัปดาห์ และมีค่า OS 31.8 สัปดาห์ (Daud et al., 2009)

อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาทางคลินิก phase I / II ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังชนิดรุนแรง โดยผู้ป่วยจำนวน 29 รายจะได้รับยาเดี่ยวคือ valproic acid เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้น ผู้ป่วย 18 รายจาก 29 รายจะได้รับ dacarbazine และ interferon- $\alpha$  ร่วมด้วย ผลการศึกษาพบ ผู้ป่วยที่มี complete response จำนวน 1 ราย ผู้ป่วยที่มี partial response จำนวน 3 ราย และผู้ป่วยที่มี stable disease จำนวน 3 ราย ผู้ป่วยที่เหลือมีอาการของโรคแย่ลง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษา (14 ราย) มีระดับยา valproic acid ในเลือดอยู่ในช่วง 101-150  $\mu\text{g/mL}$  ขณะที่

ผู้ป่วย 8 รายมีระดับยาในช่วง 51-100 µg/mL และ 5 รายมีระดับยาในช่วง 151-200 µg/mL (Rocca et al., 2009)

จากผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้นแสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพการใช้ยา valproic acid สำหรับเป็นยาเสริมการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังยังไม่ชัดเจนเนื่องจากบางการศึกษาพบว่าสามารถยืดระยะเวลาการดำเนินไปของโรคได้ แต่บางการศึกษาพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาจำนวนน้อยเกินไป

### *Lymphoma*

จากการศึกษาทางคลินิก phase II โดย Espinoza-Zamora และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพของ valproate 30 mg/kg วันละ 3 ครั้ง ร่วมกับ hydralazine ในการรักษาผู้ป่วย cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) จำนวน 14 ราย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมี complete response จำนวน 50% มี partial response จำนวน 21% มี stable disease จำนวน 2 ราย และมี disease progression จำนวน 2 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดมี median PFS 36 เดือน และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในการศึกษานี้ (Espinoza-Zamora et al., 2017)

VALFRID trial ทำการศึกษาในผู้ป่วย diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) จำนวน 33 ราย ผู้ป่วยจะได้รับ R-CHOP regimen (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisone) ร่วมกับ valproic acid ขนาด 30-120 mg/kg/day ผลการศึกษาพบว่าเมื่อติดตามไป 1 ปี ผู้ป่วยมี PFS 97.0% และมี OS 100% และเมื่อติดตามไป 2 ปี ผู้ป่วยมี PFS 84.7% และมี OS 96.8% อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาเช่น ภาวะมีเสียงในหูและการได้ยินลดลง ภาวะง่วงซึม เห็นภาพหลอน และมีความผิดปกติของเม็ดเลือด เช่น เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ เป็นต้น (Drott et al., 2018)

จากผลการศึกษาทั้งสองการศึกษา แสดงให้เห็นประสิทธิผลทางคลินิกของ valproic acid ในการใช้เสริมการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง คือสามารถเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่มีการตอบสนองด้านมะเร็ง (tumour response) ต่อการรักษาและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษาทางคลินิกยังมีจำนวนน้อย การใช้ valproic acid ในทางปฏิบัติจึงยังต้องการผลการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติม



### *Hematologic malignancy*

โรคมะเร็งเม็ดเลือดเป็นโรคที่มีผู้สนใจพัฒนาการใช้ยา valproic acid เพื่อรักษาทั้งใช้เป็นยาเดี่ยวและใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่น โดยจากการศึกษา phase II ที่ศึกษาผู้ป่วย acute myeloid leukaemia (AML) หรือ myelodysplastic syndrome (MDS) ที่รักษาด้วยยา valproic acid เป็นยาเดี่ยวหรือร่วมกับ all-trans retinoic acid (ATRA) โดยมีระดับยา valproic acid เป้าหมายอยู่ที่ 50-100 µg/mL พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา valproic acid เป็นยาเดี่ยว มี response rate ถึง 44% ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ valproic acid ร่วมกับ ATRA จำนวน 5 รายไม่พบ response rate เลย หากจำแนกตามโรคจะพบว่าผู้ป่วย AML มี response rate ต่อ valproic acid 16% และผู้ป่วย MDS มี 30% นอกจากนี้ผู้วิจัยยังพบว่าไม่มีผู้ป่วย MDS ที่มีความเสี่ยงสูง มี response rate เลยแม้แต่รายเดียว (Kuendgen et al., 2005, Kuendgen et al., 2006)

การศึกษาโดย Pilatrino และคณะพบผลการรักษาที่สอดคล้องกับการศึกษาโดย Kuendgen คือการใช้ valproic acid ร่วมกับ ATRA ในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็น AML หรือ MDS โดยตั้งเป้าหมายระดับยา valproic acid ในเลือดอยู่ที่ 45-100 µg/mL พบผู้ป่วยที่มี clinical response จำนวน 30% การศึกษานี้รายงานว่าผู้ป่วยเกิด neurocortical toxicity จำนวน 4 ราย และมีอาการปวดกระดูกมากจำนวน 4 ราย (Pilatrino et al., 2005)

อย่างไรก็ตาม การศึกษาโดย Bug และคณะให้ผลขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้า โดยพบว่าจากผู้ป่วย AML ที่รักษาด้วย valproic acid และ ATRA จำนวน 26 ราย มีระดับความเข้มข้นของ valproic acid ในเลือดสูงสุด (peak concentration) 41-155 µg/mL แต่พบ minor response เพียง 1 ราย partial remission จำนวน 2 ราย และไม่พบผู้ป่วยที่มี complete response ในการศึกษา (Bug et al., 2005)

แม้ว่าผลการศึกษาประโยชน์ของ valproic acid monotherapy ในทางคลินิกจะยังไม่เป็นที่น่าพอใจ แต่ก็เป็นการกระตุ้นให้มีผู้ศึกษาการใช้ valproic acid combination therapy จำนวนมาก ทั้งการใช้ร่วมกับ 5-azacytidine, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, hydralazine, cytarabine และ decitabine ซึ่งผลการศึกษาส่วนใหญ่ล้วนแต่สนับสนุนการใช้ valproic acid ร่วมกับยามาตรฐานในการรักษา AML และ MDS ทั้งสิ้น ยกเว้น vitamin D<sub>3</sub> ที่ผลการศึกษาพบ

response rate น้อย (16%) และ decitabine ที่การศึกษาพบว่าการใช้ valproic acid เสริมการรักษาด้วยยา decitabine ไม่เพิ่มประสิทธิผลทางคลินิกในการรักษา AML และ MDS เมื่อเทียบกับ decitabine เดี่ยว ๆ (Soriano et al., 2007, Siitonen et al., 2007, Candelaria et al., 2007, Corsetti et al., 2011, Issa et al., 2015)

### มะเร็งชนิดอื่น ๆ

นอกเหนือจากมะเร็งที่กล่าวไปข้างต้นแล้ว ยา valproic acid ยังได้รับความสนใจศึกษาในโรคมะเร็งชนิดอื่น ๆ อีก ตัวอย่างเช่นการศึกษาโดย Fushida และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพของยา paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> ± valproic acid ขนาด 7.5 mg/kg วันละ 2 ครั้ง ในการรักษา มะเร็งกระเพาะอาหาร พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel monotherapy มี median OS 9.8 เดือน และ median PFS 4.5 เดือน ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ paclitaxel ร่วมกับ valproic acid มี OS และ PFS ต่ำกว่าอย่างไม่มีนัยสำคัญ (8.7 เดือน [p-value=0.51] และ 3.0 เดือน [p-value=0.35] ตามลำดับ) (Fushida et al., 2016)

Nilubol และคณะ ศึกษาประโยชน์ของการใช้ valproic acid ในผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ ชนิดรุนแรงที่ต้องการใช้ไอโอดีนกัมมันตรังสี (radioiodine) โดยผู้ป่วยจะได้รับ valproic acid ขนาด 500 mg/day เป็นเวลา 3 วัน จากนั้นจะได้รับยาขนาด 500 mg วันละ 2 ครั้ง ตามด้วยการได้รับ recombinant human thyroid-stimulating hormone และไอโอดีนกัมมันตรังสี ผลการศึกษาพบว่า valproic acid ไม่สามารถทำให้เซลล์ไทรอยด์เพิ่มการดูดซับไอโอดีนกัมมันตรังสี และไม่มีฤทธิ์ในการทำลายเซลล์มะเร็งไทรอยด์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้มีระดับโซเดียมและแคลเซียมผิดปกติจำนวน 2 ราย (Nilubol et al., 2017)

การศึกษาโดย Iwahashi และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพของ valproic acid ขนาด 15 mg/kg วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับยา S1 ซึ่งเป็นยาที่พัฒนาขึ้นมาจาก fluoropyrimidine derivative ประกอบด้วย 5-fluorouracil และยาที่กระตุ้นการทำงานของ 5-fluorouracil อีกสองชนิด ในการรักษาผู้ป่วย pancreatobiliary tract cancer (เช่น pancreatic cancer, cholangiocarcinoma) ผลการศึกษาพบว่าจากจำนวนผู้ป่วย 12 ราย พบผู้ป่วยที่มี partial response จำนวน 1 ราย มี stable disease จำนวน 10 ราย และมี disease progression จำนวน 1 ราย (Iwahashi et al., 2014)

การศึกษาทางคลินิกในรูปแบบ double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับ CT regimen (cisplatin+topotecan) ร่วมกับ hydralazine และ valproic acid 30 mg/kg หรือได้รับยาหลอก ผลการศึกษาพบว่า median PFS ของกลุ่มที่ได้รับ CT + hydralazine และ valproic acid มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (10 เดือน และ 6 เดือน ตามลำดับ [p-value = 0.0384]) (Coronel et al., 2011)

การศึกษาทั้งหมดแสดงให้เห็นความสนใจในการพัฒนายา valproic acid เพื่อใช้เป็นยาเสริมการรักษามะเร็งชนิดต่าง ๆ ซึ่งผลการศึกษาพบว่ามะเร็งหลายชนิดตอบสนองต่อการรักษาด้วย valproic acid แต่มะเร็งบางชนิดก็ไม่ตอบสนอง หากอนาคตมีการศึกษาทางคลินิกของยา valproic acid ในการรักษามะเร็งชนิดต่าง ๆ มากขึ้นก็จะเป็นการเพิ่มความเป็นไปได้ที่จะพัฒนายา นี้ให้สามารถใช้ได้จริงในทางคลินิกต่อไป

### ข้อจำกัดของการประยุกต์ใช้ทางคลินิก

แม้ว่าผลการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาจะชี้ให้เห็นว่าการใช้ยา valproic acid สามารถเสริมประสิทธิภาพการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด แต่การนำยา valproic acid มาใช้จริงในข้อบ่งใช้ยังมีข้อจำกัดอีกมาก ตัวอย่างเช่น

1. ยังไม่มีการกำหนดขนาดของยา valproic acid ที่แน่นอนในการใช้เพื่อรักษาโรคมะเร็ง ทั้งนี้จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าขนาดของยา valproic acid ที่ใช้ในการเสริมประสิทธิภาพการรักษาโรคมะเร็งแตกต่างจากขนาดยาที่ใช้รักษาโรคลมชัก (Tomson et al., 2016) และขนาดยา valproic acid ที่ใช้ในโรคมะเร็งแต่ละชนิดก็ไม่เท่ากัน ดังนั้นการเลือกใช้ยา valproic acid เพื่อเสริมการรักษาโรคมะเร็งอาจต้องพิจารณาการศึกษาที่ผ่านมาอย่างถี่ถ้วนว่าขนาดยาในแต่ละการศึกษาเป็นอย่างไร
2. ความเข้มข้นของยา valproic acid ในเลือดที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งสูงกว่าระดับยาที่ใช้รักษาโรคลมชัก ดังตัวอย่างการศึกษาของ Su และคณะ กำหนดช่วงความเข้มข้นต่ำสุดของ valproic acid ที่ steady state ไว้ที่ 100-150 µg/mL ซึ่งสูงกว่าช่วงความเข้มข้นในการรักษาโรคลมชักซึ่งมักจะตั้งไว้ที่ 50-100 µg/mL (Abbott Laboratories, 2009) การที่ต้องการความเข้มข้นของยา valproic acid ที่สูงนี้ทำให้ออกจากผู้ป่วยจะเสี่ยงต่อ

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาแล้ว ยังยากที่จะรักษาระดับยาในเลือดผู้ป่วยให้สูงได้นานพอที่จะเห็นผลการรักษาอีกด้วย

3. การติดตามผลการรักษาทำได้ยาก เนื่องจากหลายการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างประสิทธิภาพทางคลินิกและระดับยาในเลือดและ biomarker ของ HDAC inhibitor เช่น acetyl histone H4 และ H3 (Uitrakul et al., 2019, Su et al., 2011) ทำให้เมื่อนำมาใช้ในทางคลินิกจะไม่มีตัวบ่งชี้ว่ายานี้จะได้ผลหรือไม่ ซึ่งอาจทำให้การรักษาสูญเปล่าและผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากยาโดยไม่จำเป็น

## สรุป

ยา valproic acid ได้รับความสนใจศึกษาประสิทธิผลการรักษามะเร็งทั้งการใช้เป็นยาเดี่ยวและใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่นมาระยะหนึ่งแล้ว การศึกษาเชิงพรีคลินิกส่วนใหญ่ให้ผลที่ค่อนข้างน่าพอใจ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาทางคลินิกของยายังมีความขัดแย้งกันอยู่พอสมควร นอกจากนี้ยังขาดการศึกษาเรื่องขนาดยาและระดับยาเป้าหมายในเลือดที่ชัดเจน การนำยา valproic acid มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยจริงนั้นจึงยังต้องการการศึกษาอีกมาก แต่ผลการทบทวนวรรณกรรมนี้ทำให้เห็นความเป็นไปได้ที่จะพัฒนายานี้ในข้อบ่งชี้เสริมรักษามะเร็งบางชนิด โดยเฉพาะมะเร็งระบบประสาทและมะเร็งเม็ดเลือด

## เอกสารอ้างอิง

- ABBOTT LABORATORIES 2009. Depakene (valproic acid) Solution and Depakene (valproic acid) Capsule, Liquid Filled.
- ARCE, C., PÉREZ-PLASENCIA, C., GONZÁLEZ-FIERRO, A., DE LA CRUZ-HERNÁNDEZ, E., REVILLA-VÁZQUEZ, A., CHÁVEZ-BLANCO, A., TREJO-BECERRIL, C., PÉREZ-CÁRDENAS, E., TAJA-CHAYEB, L., BARGALLO, E., VILLARREAL, P., RAMÍREZ, T., VELA, T., CANDELARIA, M., CAMARGO, M. F., ROBLES, E. & DUEÑAS-GONZÁLEZ, A. 2006. A proof-of-principle study of epigenetic therapy added to neoadjuvant doxorubicin cyclophosphamide for locally advanced breast cancer. *PLoS One*, 1, e98.
- BLAHETA, R. A., MICHAELIS, M., DRIEVER, P. H. & CINATL JR., J. 2005. Evolving anticancer drug valproic acid: Insights into the mechanism and clinical studies. *Medicinal Research Reviews*, 25, 383-397.
- BUG, G., RITTER, M., WASSMANN, B., SCHOCH, C., HEINZEL, T., SCHWARZ, K., ROMANSKI, A., KRAMER, O. H., KAMPFMANN, M., HOELZER, D., NEUBAUER, A., RUTHARDT, M. & OTTMANN, O. G. 2005. Clinical trial of valproic acid and all-trans retinoic acid in patients with poor-risk acute myeloid leukemia. *Cancer*, 104, 2717-25.
- CANDELARIA, M., GALLARDO-RINCÓN, D., ARCE, C., CETINA, L., AGUILAR-PONCE, J. L., ARRIETA, O., GONZÁLEZ-FIERRO, A., CHÁVEZ-BLANCO, A., DE LA CRUZ-HERNÁNDEZ, E., CAMARGO, M. F., TREJO-BECERRIL, C., PÉREZ-CÁRDENAS, E., PÉREZ-PLASENCIA, C., TAJA-CHAYEB, L., WEGMAN-OSTROSKY, T., REVILLA-VAZQUEZ, A. & DUEÑAS-GONZÁLEZ, A. 2007. A phase II study of epigenetic therapy with hydralazine and magnesium valproate to overcome chemotherapy resistance in refractory solid tumors. *Ann Oncol*, 18, 1529-38.
- CINATL, J., JR., KOTCHETKOV, R., BLAHETA, R., DRIEVER, P. H., VOGEL, J. U. & CINATL, J. 2002. Induction of differentiation and suppression of malignant phenotype of human neuroblastoma BE(2)-C cells by valproic acid: enhancement by combination with interferon-alpha. *Int J Oncol*, 20, 97-106.

CLINICALTRIALS.GOV. *Valproic acid / Cancer* [Online]. U.S. National Library of Medicine.

Available:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Cancer&term=valproic+acid&cntry=&state=&city=&dist=> [Accessed 3 June 2020].

CORONEL, J., CETINA, L., PACHECO, I., TREJO-BECERRIL, C., GONZÁLEZ-FIERRO, A., DE LA CRUZ-HERNANDEZ, E., PEREZ-CARDENAS, E., TAJA-CHAYEB, L., ARIAS-BOFILL, D., CANDELARIA, M., VIDAL, S. & DUEÑAS-GONZÁLEZ, A. 2011. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of chemotherapy plus epigenetic therapy with hydralazine valproate for advanced cervical cancer. Preliminary results. *Med Oncol*, 28 Suppl 1, S540-6.

CORSETTI, M. T., SALVI, F., PERTICONE, S., BARALDI, A., DE PAOLI, L., GATTO, S., PIETRASANTA, D., PINI, M., PRIMON, V., ZALLIO, F., TONSO, A., ALVARO, M. G., CIRAVEGNA, G. & LEVIS, A. 2011. Hematologic improvement and response in elderly AML/RAEB patients treated with valproic acid and low-dose Ara-C. *Leuk Res*, 35, 991-7.

DAUD, A. I., DAWSON, J., DECONTI, R. C., BICAKU, E., MARCHION, D., BASTIEN, S., HAUSHEER, F. A., 3RD, LUSH, R., NEUGER, A., SULLIVAN, D. M. & MUNSTER, P. N. 2009. Potentiation of a topoisomerase I inhibitor, karenitecin, by the histone deacetylase inhibitor valproic acid in melanoma: translational and phase I/II clinical trial. *Clin Cancer Res*, 15, 2479-87.

DROTT, K., HAGBERG, H., PAPWORTH, K., RELANDER, T. & JERKEMAN, M. 2018. Valproate in combination with rituximab and CHOP as first-line therapy in diffuse large B-cell lymphoma (VALFRID). *Blood Adv*, 2, 1386-1392.

ESPINOZA-ZAMORA, J. R., LABARDINI-MÉNDEZ, J., SOSA-ESPINOZA, A., LÓPEZ-GONZÁLEZ, C., VIEYRA-GARCÍA, M., CANDELARIA, M., LOZANO-ZAVALA, V., TOLEDANO-CUEVAS, D. V., ZAPATA-CANTO, N., CERVERA, E. & DUEÑAS-GONZÁLEZ, A. 2017. Efficacy of hydralazine and valproate in cutaneous T-cell lymphoma, a phase II study. *Expert Opin Investig Drugs*, 26, 481-487.

- FUSHIDA, S., KINOSHITA, J., KAJI, M., OYAMA, K., HIRONO, Y., TSUKADA, T., FUJIMURA, T. & OHTA, T. 2016. Paclitaxel plus valproic acid versus paclitaxel alone as second- or third-line therapy for advanced gastric cancer: a randomized Phase II trial. *Drug Des Devel Ther*, 10, 2353-8.
- GÖTTLICHER, M., MINUCCI, S., ZHU, P., KRÄMER, O. H., SCHIMPF, A., GIAVARA, S., SLEEMAN, J. P., LO COCO, F., NERVI, C., PELICCI, P. G. & HEINZEL, T. 2001. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *Embo j*, 20, 6969-78.
- GURVICH, N., TSYGANKOVA, O. M., MEINKOTH, J. L. & KLEIN, P. S. 2004. Histone deacetylase is a target of valproic acid-mediated cellular differentiation. *Cancer Res*, 64, 1079-86.
- HEERS, H., STANISLAW, J., HARRELSON, J. & LEE, M. W. 2018. Valproic acid as an adjunctive therapeutic agent for the treatment of breast cancer. *Eur J Pharmacol*, 835, 61-74.
- ISSA, J. P., GARCIA-MANERO, G., HUANG, X., CORTES, J., RAVANDI, F., JABBOUR, E., BORTHAKUR, G., BRANDT, M., PIERCE, S. & KANTARJIAN, H. M. 2015. Results of phase 2 randomized study of low-dose decitabine with or without valproic acid in patients with myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Cancer*, 121, 556-61.
- IWAHASHI, S., UTSUNOMIYA, T., IMURA, S., MORINE, Y., IKEMOTO, T., ARAKAWA, Y., SAITO, Y., ISHIKAWA, D. & SHIMADA, M. 2014. Effects of valproic acid in combination with S-1 on advanced pancreatobiliary tract cancers: clinical study phases I/II. *Anticancer Res*, 34, 5187-91.
- KRAUZE, A. V., MYREHAUG, S. D., CHANG, M. G., HOLDFORD, D. J., SMITH, S., SHIH, J., TOFILON, P. J., FINE, H. A. & CAMPHAUSEN, K. 2015. A Phase 2 Study of Concurrent Radiation Therapy, Temozolomide, and the Histone Deacetylase Inhibitor Valproic Acid for Patients With Glioblastoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 92, 986-992.

- KUENDGEN, A., KNIPP, S., FOX, F., STRUPP, C., HILDEBRANDT, B., STEIDL, C., GERMING, U., HAAS, R. & GATTERMANN, N. 2005. 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*, 84 Suppl 1, 61-6.
- KUENDGEN, A., SCHMID, M., SCHLENK, R., KNIPP, S., HILDEBRANDT, B., STEIDL, C., GERMING, U., HAAS, R., DOHNER, H. & GATTERMANN, N. 2006. The histone deacetylase (HDAC) inhibitor valproic acid as monotherapy or in combination with all-trans retinoic acid in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer*, 106, 112-9.
- LÓPEZ-MUÑOZ, F., BAUMEISTER, A. A., HAWKINS, M. F. & ALAMO, C. 2012. The role of serendipity in the discovery of the clinical effects of psychotropic drugs: beyond of the myth. *Actas Esp Psiquiatr*, 40, 34-42.
- MARCHION, D. C., BICAKU, E., DAUD, A. I., RICHON, V., SULLIVAN, D. M. & MUNSTER, P. N. 2004. Sequence-specific potentiation of topoisomerase II inhibitors by the histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid. *Journal of Cellular Biochemistry*, 92, 223-237.
- MUNSTER, P., MARCHION, D., BICAKU, E., LACEVIC, M., KIM, J., CENTENO, B., DAUD, A., NEUGER, A., MINTON, S. & SULLIVAN, D. 2009. Clinical and Biological Effects of Valproic Acid as a Histone Deacetylase Inhibitor on Tumor and Surrogate Tissues: Phase I/II Trial of Valproic acid and Epirubicin/FEC. *Clinical Cancer Research*, 15, 2488-2496.
- MÜNSTER, P., MARCHION, D., BICAKU, E., SCHMITT, M., LEE, J. H., DECONTI, R., SIMON, G., FISHMAN, M., MINTON, S., GARRETT, C., CHIAPPORI, A., LUSH, R., SULLIVAN, D. & DAUD, A. 2007. Phase I trial of histone deacetylase inhibition by valproic acid followed by the topoisomerase II inhibitor epirubicin in advanced solid tumors: a clinical and translational study. *J Clin Oncol*, 25, 1979-85.
- NILUBOL, N., MERKEL, R., YANG, L., PATEL, D., REYNOLDS, J. C., SADOWSKI, S. M., NEYCHEV, V. & KEBEBEW, E. 2017. A phase II trial of valproic acid in patients with advanced,



- radioiodine-resistant thyroid cancers of follicular cell origin. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 86, 128-133.
- PESERICO, A. & SIMONE, C. 2011. Physical and functional HAT/HDAC interplay regulates protein acetylation balance. *Journal of biomedicine & biotechnology*, 2011, 371832-371832.
- PHIEL, C. J., ZHANG, F., HUANG, E. Y., GUENTHER, M. G., LAZAR, M. A. & KLEIN, P. S. 2001. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem*, 276, 36734-41.
- PILATRINO, C., CILLONI, D., MESSA, E., MOROTTI, A., GIUGLIANO, E., PAUTASSO, M., FAMILIARI, U., CAPPIA, S., PELICCI, P. G., LO COCO, F., SAGLIO, G. & GUERRASIO, A. 2005. Increase in platelet count in older, poor-risk patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome treated with valproic acid and all-trans retinoic acid. *Cancer*, 104, 101-9.
- PUBCHEM DATABASE. *Valproic acid* [Online]. National Center for Biotechnology Information. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valproic-acid> [Accessed 3 June 2020].
- ROCCA, A., MINUCCI, S., TOSTI, G., CROCI, D., CONTEGNO, F., BALLARINI, M., NOLè, F., MUNZONE, E., SALMAGGI, A., GOLDBIRSCHE, A., PELICCI, P. G. & TESTORI, A. 2009. A phase I-II study of the histone deacetylase inhibitor valproic acid plus chemoimmunotherapy in patients with advanced melanoma. *Br J Cancer*, 100, 28-36.
- SIITONEN, T., TIMONEN, T., JUVONEN, E., TERÄVÄ, V., KUTILA, A., HONKANEN, T., MIKKOLA, M., HALLMAN, H., KAUPPILA, M., NYLÄNDEN, P., POIKONEN, E., RAUHALA, A., SINISALO, M., SUOMINEN, M., SAVOLAINEN, E. R. & KOISTINEN, P. 2007. Valproic acid combined with 13-cis retinoic acid and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 92, 1119-22.
- SORIANO, A. O., YANG, H., FADERL, S., ESTROV, Z., GILES, F., RAVANDI, F., CORTES, J., WIERDA, W. G., OUZOUNIAN, S., QUEZADA, A., PIERCE, S., ESTEY, E. H., ISSA, J. P.,

- KANTARJIAN, H. M. & GARCIA-MANERO, G. 2007. Safety and clinical activity of the combination of 5-azacytidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*, 110, 2302-8.
- SU, J. M., LI, X. N., THOMPSON, P., OU, C. N., INGLE, A. M., RUSSELL, H., LAU, C. C., ADAMSON, P. C. & BLANEY, S. M. 2011. Phase 1 study of valproic acid in pediatric patients with refractory solid or CNS tumors: a children's oncology group report. *Clin Cancer Res*, 17, 589-97.
- TOMSON, T., BATTINO, D. & PERUCCA, E. 2016. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol*, 15, 210-218.
- UITRAKUL, S., HUTTON, C., VEAL, G. J. & JAMIESON, D. 2019. A novel imaging flow cytometry method for the detection of histone H4 acetylation in myeloid cells. *Eur J Clin Invest*, 49, e13115.
- WOLFF, J. E., KRAMM, C., KORTMANN, R. D., PIETSCH, T., RUTKOWSKI, S., JORCH, N., GNEKOW, A. & DRIEVER, P. H. 2008. Valproic acid was well tolerated in heavily pretreated pediatric patients with high-grade glioma. *J Neurooncol*, 90, 309-14.
- YANG, X. J. & SETO, E. 2007. HATs and HDACs: from structure, function and regulation to novel strategies for therapy and prevention. *Oncogene*, 26, 5310-5318.
- YUAN, Y., XIANG, W., QING, M., YANHUI, L., JIEWEN, L. & YUNHE, M. 2014. Survival analysis for valproic acid use in adult glioblastoma multiforme: a meta-analysis of individual patient data and a systematic review. *Seizure*, 23, 830-5.

## การเปิดเผยสถานภาพของผู้เขียนที่เกี่ยวข้องกับบทความ

.....  
.....  
.....

.....  
.....

การอนุญาตให้เผยแพร่บทความทางวิชาการที่ได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื้อหา บน  
website ของสถาบันหลัก

อนุญาต                       ไม่อนุญาต

