

รายงานผู้ป่วย

การรักษาโรคไขกระดูกเป็นพังผืดปฐมภูมิโดยใช้กรดวาลโปรอิก

ธงชัย เบญจเจริญวงศ์¹ พวงเพ็ญ ฤทธิวีรกุล² กันยปริญญ์ ภูมิจิต³ ชุติพร คงชนะ¹ และ พลภัทร โรจน์นครินทร์⁴

¹กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและกายวิภาค โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์ ²กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

³กลุ่มงานพยาธิวิทยา โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี ⁴ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทคัดย่อ

โรคไขกระดูกเป็นพังผืดปฐมภูมิ (Primary Myelofibrosis) เป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่มีความผิดปกติของยีนส์โครโมโซม และ ความผิดปกติทาง epigenetic ทำให้เกิดการแบ่งตัวอย่างผิดปกติของเซลล์มัยอีลอยด์ และการหลั่งไซโตไคน์ที่ผิดปกติส่งผลให้เกิดพังผืดในไขกระดูก (collagen หรือ reticulin) และมีการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis) ทำให้เกิดอาการต่างๆ เช่น ภาวะเลือดจาง เกล็ดเลือดต่ำ ม้ามโต และอาจมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน การรักษาจะขึ้นอยู่กับภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงภาวะเศรษฐกิจ เช่น การให้ยา ให้อวัยวะประกอบเลือด และรักษาตามอาการ แต่ระยะเวลารอดชีวิตมัก ไม่ยาวนาน

ผู้เขียนได้รายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 62 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วย valproic acid ซึ่งเป็น histone deacetylase inhibitor พบว่าสามารถทำให้ผลเลือด complete blood count (CBC) ดีขึ้นเกือบปกติ ลดการให้ผลิตภัณฑ์เลือด ลดขนาดม้าม ลดพังผืดในไขกระดูก และอาการจากไขกระดูกไม่ทำงาน ดีขึ้นได้ หลังจากได้ยาครั้งสุดท้าย ติดตามผลเลือดที่ 6, 7 และ 8 ปี เมื่อผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยาแล้ว พบว่า ผลเลือด hematocrit ยังคงอยู่ในระดับปกติ ผลเลือดอื่นๆ เช่น การทำงานของตับ ไต ระดับน้ำตาล และระดับไขมัน อยู่ในเกณฑ์ปกติ และอัตราการรอดชีวิตยาวนานกว่าตามที่ IPSS ทำนายไว้

คำสำคัญ : ● โรคไขกระดูกเป็นพังผืดปฐมภูมิ ● กรดวาลโปรอิก ● สารต้าน Histone deacetylase ● ไขกระดูกไม่ทำงาน ● อัตราการรอดชีวิต

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2565;32:71-7.

ได้รับต้นฉบับ 2 สิงหาคม 2564 แก้ไขบทความ 20 ตุลาคม 2564 รับลงตีพิมพ์ 24 มกราคม 2565

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นายแพทย์ ธงชัย เบญจเจริญวงศ์. กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและกายวิภาค โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์ ถนนพธิษฐพยาบาล ตำบลท่าตะเภา อำเภอเมืองชุมพร จังหวัดชุมพร 86000 Email: tongchaiben@gmail.com

Case report

Treatment of Primary Myelofibrosis with Valproic acid

Thongchai Benjchareonwong¹, Puangpen Ritteeverakul², Kunyaprin Bhummitra³, Chuleeporn Kongchana¹ and Ponlapat Rojnuckarin⁴

¹Department of Clinical and Anatomical Pathology, Chumphon Ket-Udomsak Hospital; ²Department of Pharmacy, King Chulalongkorn Memorial Hospital; ³Division of Anatomical Pathology, Suratthani Hospital; ⁴Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital

Abstract:

Primary myelofibrosis is a group of hematologic malignancies with genetic, chromosomal and epigenetic abnormalities causing myeloproliferation and abnormal cytokine expression. The marrow fibrosis (collagen or reticulin) and extramedullary hematopoiesis results in anemia, thrombocytopenia, splenomegaly, bone marrow failure and may turn to acute myeloid leukemia. The median survival rate is short. Treatment options depend on patients and their economic status including medications, supportive blood component transfusion and symptomatic treatment. This report uses valproic acid acting as a histone deacetylase inhibitor in a 62-year-old female patient. She showed improved complete blood count parameters (CBC), decreased blood transfusion, splenomegaly, bone marrow fibrosis and marrow failure symptoms. After stopping valproic treatment for 6, 7 and 8 years, the hematocrit remained within normal limit. Other laboratories assays such as liver function test, renal function test, fasting blood sugar and lipid levels were also normal. The survival was longer than that predicted by the IPSS score.

Keywords : ● Primary myelofibrosis ● Valproic acid ● Histone deacetylase inhibitor
● bone marrow failure ● Survival rate

J Hematol Transfus Med. 2022;32:71-7.

บทนำ

การรักษาโรคไขกระดูกเป็นพังผืดปฐมภูมิ (Primary myelofibrosis) ด้วยเคมีบำบัด (Cytoreductive therapy) epigenetic therapy ยาปรับภูมิคุ้มกัน (Immunomodulator) การให้ผลิตภัณฑ์เลือด และ hematopoietic growth factor เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย แม้ว่าปัจจุบัน จะมียาใหม่ๆ เช่น ruxolitinib ซึ่งเป็น ยาคำน JAK1/JAK2 ที่จำเพาะเจาะจง แต่ในประเทศไทย การรักษาหลายวิธีดังกล่าว มีค่าใช้จ่ายที่สูงมาก ไม่สามารถเบิกจ่ายได้ในระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า และหลายๆ แห่งในประเทศไทย ก็ยังมีผลิตภัณฑ์เลือดที่ไม่เพียงพอ ทำให้การรักษา Primary myelofibrosis มีความยุ่งยาก และ ลำบาก ดังนั้น จึงต้องอาศัยหลักการแบบประคับประคองในการดูแลผู้ป่วยเป็นหลัก

จากการสืบค้นวิธีการรักษาผู้ป่วย Primary myelofibrosis พบว่า มีรายงานการให้ valproic acid อย่างเดียว หรือ ให้ร่วมกับ all-trans retinoic acid¹ ขนาดยา valproic acid ที่ให้ให้ได้รับระดับของการรักษา เฉลี่ย 1,250 มก. (900-2,550 มก.) ต่อวัน ทำให้ผู้ป่วย 8 ราย (ร้อยละ 44) ตอบสนองต่อการรักษา รวมทั้ง 1 รายที่ได้การตอบสนองระดับบางส่วน (partial response) โดยใช้เวลาในการรักษา (time to response) เฉลี่ย 30 วัน (พิสัย 14-38 วัน)

ในผู้ป่วยรายนี้ จึงเลือกใช้ valproic acid ชนิดเม็ดแบบ controlled release เป็นยาอย่างเดียวในการรักษา ปรับขนาดยาให้ได้รับระดับความเข้มข้นของยาในเลือด 50-100 มก./มล. ซึ่งเป็นระดับยาในเลือดที่ใช้ในการรักษาโรคลมชัก และ myelodysplastic syndrome (MDS)^{2,4,5,6} พบว่าสามารถลดขนาดตับ ม้าม รวมถึงทำให้เพิ่มปริมาณฮีโมโกลบิน และ เกล็ดเลือดได้ด้วย ซึ่งต่างจากยา ruxolitinib ที่ไม่สามารถลดภาวะ cytopenia ได้

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิง อายุ 62 ปี อาชีพทำสวน รับย้ายมารักษาต่อจากโรงพยาบาลอำเภอ ด้วยปัญหาโลหิตจางและเกล็ดเลือดต่ำ มีประวัติชืด อ่อนเพลีย 2 สัปดาห์ มีไข้ทุกวันเป็นช่วงๆ ในระยะเวลา 2-3 เดือน น้ำหนักลด 3 กิโลกรัม ท้องโตขึ้น ผู้ป่วยไปรับการรักษาที่สถานันะเร็ง สุราษฎร์ธานี พบว่าชืด ได้ตรวจอัลตราซาวด์พบว่า ตับ ม้ามโต แต่ไม่มีก้อนในท้อง ได้ตรวจ HBsAg ผลเป็นลบ anti-HBs ให้ผลบวก anti-HIV ให้ผลลบ จึงไปรับเลือดที่โรงพยาบาลอำเภอ ได้รับเลือดไป 3 ยูนิต และได้ ยาปฏิชีวนะ รักษาโรครอยไถ่อกเสบ 4 วัน จากนั้นถูกส่งตัวมาเพื่อรักษาเรื่องชืด ตรวจร่างกายพบภาวะเลือดจางปานกลาง ไม่เหลือง ตับโต 8 ซม. ได้ฉายโครงขา และ ม้ามโต 8 ซม. ได้ฉายโครงซ้าย

ผลตรวจ CBC พบ Hb 10.6 ก./ดล, WBC 5,260 /มค., platelet 24,000/มค. (Table 1) ผลตรวจเสมียร์เลือดพบ hypochromic, normocytic anemia, มี nucleated red blood cell, มี tear drop cells, left shift เล็กน้อย, ไม่พบ myeloblast, เกล็ดเลือด 3-5/oil field

การรักษา ให้ยาปฏิชีวนะต่อจนครบ เพื่อรักษาการติดเชื้อ ต่อมาได้ทำการตรวจไขกระดูก พบว่า dry tap ไม่สามารถส่งตรวจโครโมโซมได้ ผลทางพยาธิวิทยา (Figure 1A และ B) พบ hypercellular marrow ร่วมกับ myelofibrosis ปานกลาง พบมี megakaryocytes ที่เกาะกลุ่มและมี hyperlobation ไม่พบ granuloma หรือ มะเร็งแพร่กระจาย พบ myeloblast ร้อยละ 2 ให้การวินิจฉัยเป็น Primary myelofibrosis

การประเมินความเสี่ยงตาม International prognostic scoring system (IPSS) และ Dynamic IPSS plus (DIPSS plus)

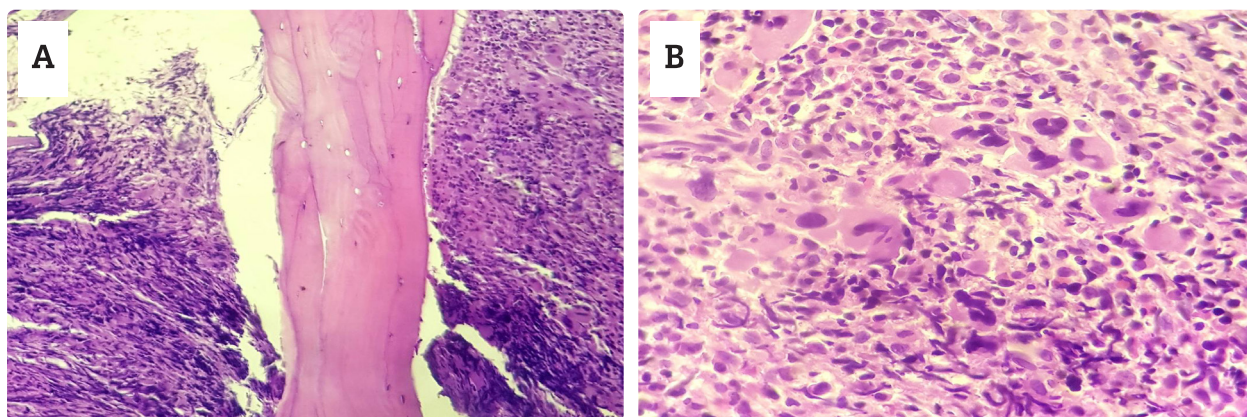


Figure 1A and B: Core marrow biopsy before valproic acid treatment showed hypercellular marrow with moderate myelofibrosis. Moderately increased of myeloid and erythroid series with intact maturation. Markedly increased megakaryocytes with aggregations and hyperlobation. Myeloblasts were 2%.

Table 1 Complete Blood Count (CBC) at each visit before and after treatment with valproic acid

Date	Hb	Hct	MCV	MCH	MCHC	RDW	WBC /uL	N	L	M	E	Platelet /uL	reticulocyte count
6 Jul 10	10.6*	32	84	28	33	22	5,260	77	13	4	6	24,000	
7 Jul 10	8.6	26	85	28	33	21	2,750	68	22	4	6	16,000	
8 Jul 10	8.4	26	86	28	33	22	4,010	73	17	3	6	25,000	
8 Jul 10	10.2	31	84	28	33	22	3,840	69	21	2	6	31,000	
10 Jul 10	8.5	26	88	28	32	22	3,810	64	26	4	6	40,000	
11 Jul 10	8.0	25	86	28	33	21	4,550	68	22	4	5	15,000	
13 Jul 10	8.3	25	85	28	33	21	4,180	70	21	4	5	16,000	1.8
15 Jul 10	7.8	24	86	28	33	21	3,790	70	21	4	5	30,000	BM study
17 Jul 10	6.9	21	88	28	32	22	3,500	65	24	5	5	15,000	
18 Jul 10	8.0	24	89	29	33	20	3,270	65	21	8	5	15,000	
22 Jul 10	6.6	21	91	29	32	21	2,640	60	25	9	5	20,000	
27 Jul 10	7.0	22	92	29	31	20	2,980	64	25	6	3	13,000	
6 Aug 10	8.5*	26	90	29	33	20	6,710	65	24	7	4	76,000	
10 Sep 10	7.7	22	93	30	32	18	8,020	63	20	11	6	95,000	3.3
15 Oct 10	8.4	28	94	28	16	16	8,280	55	30	7	8	123,000	3.1
7 Dec 10	10.9	35	89	28	31	15	11,180	44	28	4	23	174,000	
17 Dec 10	10.7	33	85	27	32	16	7,440	43	32	7	18	168,000	
25 Feb 11	12.7	40	84	27	32	15	8,200	45	42	5	7	150,000	
10 May 11	14.0	42	86	28	33	15	10,010	36	36	6	22	153,000	
9 Aug 11	13.0	40	85	28	33	15	6,840	42	47	6	4	152,000	
8 Nov 11	13.1	39	83	28	34	14	8,090	41	50	6	3	139,000	BM study
7 Feb 12	13.4	40	84	28	34	14	6,930	41	47	9	3	126,000	
15 May 12	12.2	39	87	27	31	16	5,680	36	53	7	3	111,000	
16 Mar 19	13.6	40	83	28	34	14	5,840	76	18	5	1	130,000	
25 Feb 20	NA	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
23 Feb 21	NA	44	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

Note: * post red cell transfusions; BM, Bone marrow; NA, Not available

เท่ากับ 2 ข้อ (Hb < 10 ก./ดล. และเลือดจาง และ อย่างน้อย 3 คะแนน (ซึ่งไม่ได้รวมผลการตรวจ cytogenetic) ตามลำดับ จัดเป็น intermediate-2 มีค่ามัธยฐานในการรอดชีวิต เท่ากับ 7.9 และ 2.9 ปี ตามลำดับ⁴

เมื่อให้ยาปฏิชีวนะต่อจนครบ พบว่า ไข้สูง แต่ยังไม่พบว่ามีม้ามโต ขนาดเท่าเดิม หลังการรักษา 1 เดือน ตรวจ complete blood count (CBC) และ เสมียร์เลือด ผลเหมือนเดิม เริ่มให้ยา valproic acid controlled release (500 มก.) 1.5 เม็ด วันละ 1 ครั้ง นาน 1 เดือน ตรวจระดับยา valproic acid ในเลือด เท่ากับ 79.7 มก./มล. ตรวจร่างกายพบว่า ม้ามโตลดลงเป็น 3 ซม ได้ฉายาโครซายแต่ดทับเท่าเดิม

ตรวจซ้ำอีก 2 เดือนหลังให้ valproic acid พบว่า ขนาดม้าม 3 ซม. เท่าเดิม แต่คลำตับไม่ได้แล้ว ตรวจซ้ำอีก 3 เดือนหลังให้ valproic acid พบว่า ตับ ม้าม คลำไม่ได้แล้ว ระดับฮีโมโกลบิน และ เกล็ดเลือดปรับตัวสูงขึ้น ตั้งแต่ประมาณเดือนที่ 2-4 และเข้าสู่ระดับเกือบเท่าระดับปกติ ตรวจไขกระดูกซ้ำอีก 11 เดือนหลังให้ valproic acid พบว่า ยังคง dry tap ผลทางพยาธิวิทยา (Figure 2A และ B) เป็น Core biopsy พบว่า cellularity ลดลงเป็น normocellularity ร่วมกับพังผืดลดลง เหลือ paratrabecular fibrosis เล็กน้อย พบ myeloblast ร้อยละ 2 ประมาณ 2 ปี หลังการวินิจฉัย ได้ส่งตรวจ การกลายพันธุ์ JAK2V617F จากเลือด ผลเป็นลบ

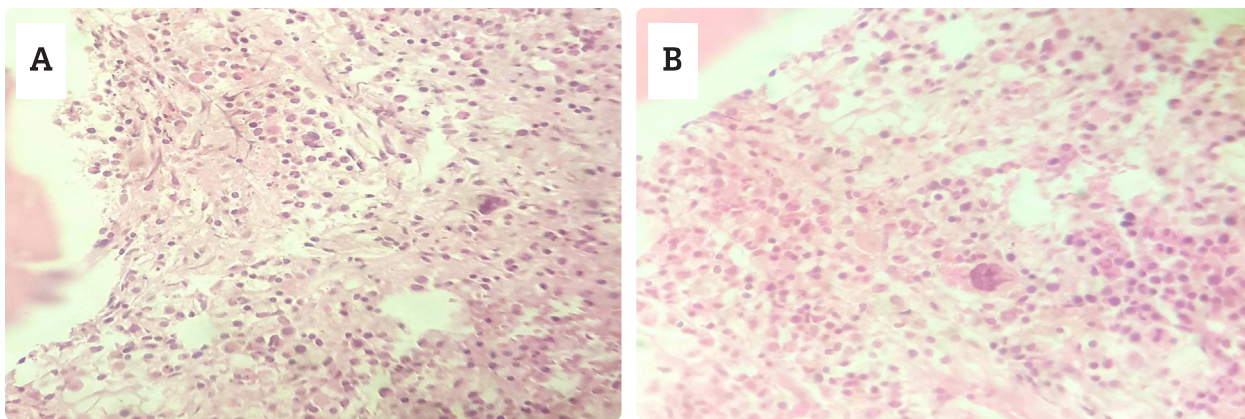


Figure 2A and B Core marrow biopsy 11 months post valproic acid treatment showed normocellularity with mild paratrabecular fibrosis and adequate trilineage precursors. Myeloblasts were 2%.

ผู้ป่วยได้รับยา valproic acid เป็นเวลา 3 ปี ครั้งสุดท้ายวันที่ 17 กันยายน 2556 หลังจากนั้นผู้ป่วยไม่ได้มารับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลชุมพรอีก ได้ติดตามผลเลือดต่อที่โรงพยาบาลอำเภอใกล้บ้านผู้ป่วย ที่ปี 6 (16 มี.ค. 62), 7 (25 ก.พ. 63) และ 8 ปี (23 ก.พ. 64) ได้ผล CBC หรือ ฮีมาโตคริต ใกล้ปกติแม้จะไม่ได้รับประทานยาแล้ว ตาม Table 1 และ Figure 3, 4 และ 5 แต่ไม่สามารถหาผลเลือดระหว่างปลายปี 2556 ถึงต้นปี 2562 ได้

Discussion:

Primary myelofibrosis เป็น clonal hematologic disorder¹⁻⁴ อาจเกิดได้แบบไม่ทราบสาเหตุ หรือ สาเหตุต่อเนื่องจากโรค myeloproliferative neoplasm อื่นๆ เช่น Polycythemia vera, Essential thrombocythemia หรือโรคอื่นๆ ผู้ป่วยมีอาการไขกระดูกไม่ทำงานและการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก มีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย 3-5 ปี ขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยง

การวินิจฉัยในรายนี้ดูจากการตรวจ อาการ อาการแสดง และ เสมียร์เลือดที่เข้าได้ แม้ผล JAK2 mutation เป็นผลลบ ได้ส่งตรวจหลังการรักษา 2 ปี เนื่องจากการตรวจยังไม่สามารถทำได้ทั่วไปในช่วงที่รักษาผู้ป่วย นอกจากนี้ไม่ได้ส่งตรวจ CALR และ MPL mutation อาจทำให้การวินิจฉัย primary myelofibrosis ไม่ครบตามเกณฑ์ตาม WHO แต่ผลทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยรายนี้ เข้าได้กับโรคนี้ การรักษามาตรฐานสำหรับ Intermediate-2 หรือ high risk primary myelofibrosis ในปัจจุบัน คือใช้ยาแบบมุ่งเป้า (JAK2 inhibitor)^{7,8} ซึ่งมีประโยชน์ในการ ลดขนาดม้าม ลดอาการตามระบบ และ เพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ แต่ยา ruxolitinib มีราคาแพงมาก และ ไม่สามารถแก้ไขภาวะเลือดจางและเกล็ดเลือดต่ำ ซึ่งเป็นอาการเด่นของผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งมักต้องใช้วิธีให้ผลิตภัณฑ์เลือดแบบประคับประคองเป็นหลัก

ทางเลือกในการรักษาในการศึกษานี้ จึงใช้ valproic acid controlled release tablet^{1,2,4-6} ที่ราคาไม่แพง ผลข้างเคียงไม่มาก ปรับระดับยาตามที่ต้องการได้ไม่ยากมาทดแทน

ผลการศึกษา พบว่า ระดับฮีโมโกลบิน และเกล็ดเลือด กลับสู่ระดับเกือบปกติได้ รวมทั้งอาการตับโต ม้ามโต ลดลง ลดการให้ผลิตภัณฑ์เลือดโดยใช้เวลาประมาณ 2-4 เดือน อาการต่างๆ เช่น ไข้ ตับโต ม้ามโต หายไป และพังผืดในไขกระดูกลดลง ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ซึ่งเป็นข้อดีของยานี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในด้านค่าใช้จ่ายในการรักษา ซึ่งถูกกว่ามาก การเข้าถึงยาได้ง่าย และไม่พบผลข้างเคียงของ valproic acid ในผู้ป่วยรายนี้ ส่วน ruxolitinib อาจมีผลข้างเคียงต่างๆ เช่น ภาวะเลือดจาง เกล็ดเลือดต่ำ เป็นต้น^{7,8}

ดังนั้น valproic acid อาจเป็นทางเลือกในการรักษา Primary myelofibrosis ได้ ผู้ป่วยรายนี้ได้รับยา เป็นระยะเวลากว่า 3 ปี หลังการรักษาทำให้ผลเลือดปกติ แล้วไม่ได้กลับมารักษาต่ออีก โดยที่โรงพยาบาลอำเภอใกล้บ้านผู้ป่วยไม่มีการสั่งจ่าย valproic acid อีก แสดงว่าหลังจากหยุดยา 6-8 ปี ไขกระดูกยังสามารถสร้างเม็ดเลือดได้ปกติ อาจตีความได้ว่า การรักษาด้วยยา valproic acid ใช้ระยะเวลาเพียง 3 ปี ยืนที่เคยมี hyperacetylation ยังคงสามารถทำงานได้แม้ว่าการให้ยาจบสิ้นไปแล้วอย่างน้อย 8 ปี และแสดงว่าความผิดปกติทาง epigenetic น่าจะมีความสำคัญในพยาธิสภาพต่างๆ ของผู้ป่วยรายนี้

ขณะนี้ผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่ถึง 11 ปีหลังการวินิจฉัย ซึ่งสูงกว่าค่าที่ประเมินไว้ตาม IPSS และ DIPSS จึงเป็นไปได้ว่า valproic acid อาจจะเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (survival benefit) เพิ่มขึ้นร่วมด้วยเหมือน Ruxolitinib^{4,8} อย่างไรก็ตามต้องการการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นเพื่อประเมินผลของยานี้ต่ออัตราการรอดชีวิต

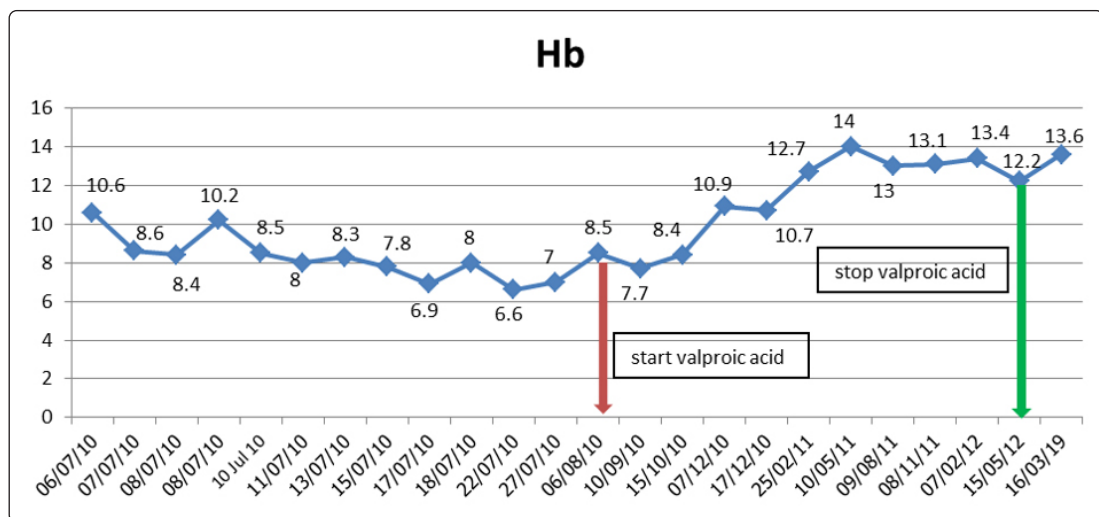


Figure 3: Hemoglobin level (g/dL) at each visit before and after treatment with valproic acid. There was no available data on 25/02/20 and 23/02/21.

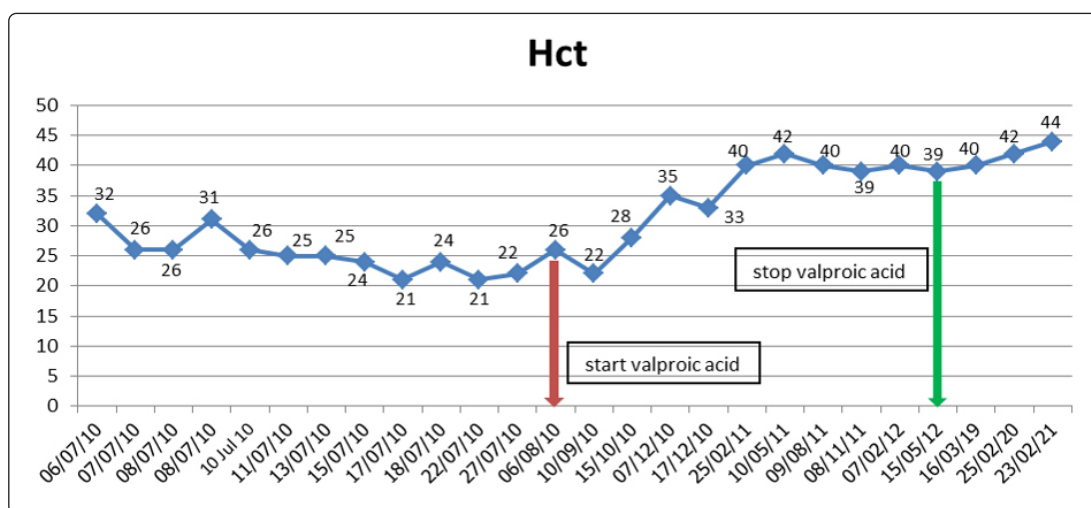


Figure 4: Hematocrit level (%) at each visit before and after treatment with valproic acid.

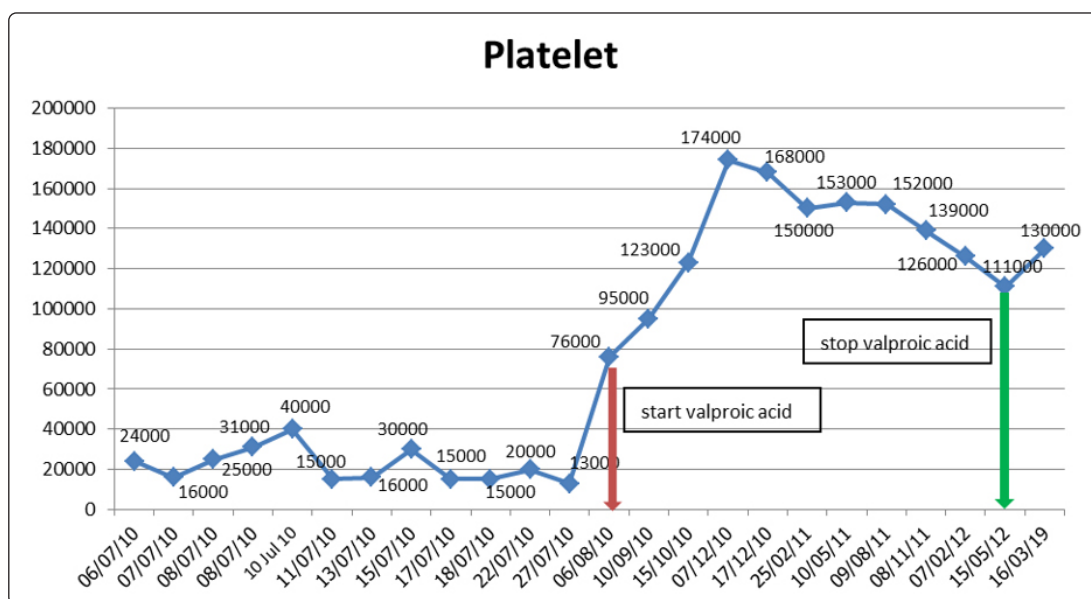


Figure 5: Platelet count at each visit before and after treatment with valproic acid. There was no available data on 25/02/20 and 23/02/21.

สรุป

Valproic acid มีฤทธิ์เป็น Histone deacetylase inhibitor ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรค Primary myelofibrosis โดยให้เป็นยารับประทาน ติดตามผลการรักษาพบว่า สามารถลดขนาดตับ ม้ามที่โตได้ รวมทั้งมีการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบิน และเกล็ดเลือด หลังการให้ยาประมาณ 2-4 เดือน ผลไขกระดูกดีขึ้น และมีชีวิตยาวนาน โดยไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง ยานี้จึงควรได้รับการศึกษาทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Inoue Y, Suzuki T, Takimoto M, Irel M, Yoshioka S, Shibuya Y, et al. Treatment with Valproic acid for Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. *Ann Hematol.* 2005;84,12:833-34.
2. Hemavathy K, Wang J. Epigenetic Modifications: New Therapeutic Targets on Primary Myelofibrosis. *Current Stem Cell Research & Therapy.* 2009;4:281-6.
3. Tefferi A. How I treat Myelofibrosis. *Blood.* 2012;5:3494-502
4. Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M and Diederich M. Molecular and Therapeutic Potential and Toxicity of Valproic acid. *J Biomed Biotechnol.* 2010; Article ID 479364: 1-18.
5. Ritteverakul P. Valproic acid, an alternative treatment in Myelodysplastic syndrome (MDS). *Chula Med J.* 2013;4:447-55.
6. Benjareonwong T. Treatment of Myelodysplastic Syndrome (MDS) with Valproic Acid. *J Hematol Transfus Med.* 2012;22:107-14.
7. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *NEJM.* 2012;366:799-807.
8. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia.* 2016;30,8:1701-7.

