

筋層非浸潤性膀胱癌の治療戦略： 2nd TURBT と BCG 膀胱内注入療法役割

香川大学医学部泌尿器科学

田 岡 利宜也*・杉 元 幹 史

抄録：

筋層非浸潤性膀胱癌（non-muscle-invasive bladder cancer: NMIBC）の診療は近年、著しいスピードで進歩している。経尿道的膀胱腫瘍切除術（transurethral resection of bladder tumor: TURBT）においては、腫瘍残存、あるいはアンダーステージングのリスクが明らかとなり、2nd TURBT の施行率が高まっている。NMIBC の再発・進展リスクが評価され、高リスク NMIBC に対する BCG（bacillus Calmette-Guérin）膀胱内注入療法の重要度が増している。BCG 維持療法の有用性も確立してきた。さらに、高リスク NMIBC の悪性度の不均一性に対する理解が進み、NMIBC リスク分類に超高リスクが加わった。一方、筋層浸潤、あるいは転移症例は予後不良で、疾患特異的生存率は改善していない。進行癌への進展を防ぐためにも NMIBC の治療戦略の重要度はますます高まっている。本稿では、NMIBC に対する治療戦略を 2nd TURBT と BCG 膀胱内注入療法を中心に概説する。（西日泌尿. 82: 45-51, 2020）

キーワード：筋層非浸潤性膀胱癌，経尿道的膀胱腫瘍切除，BCG 膀胱内注入療法

緒 言

筋層非浸潤性膀胱癌（non-muscle-invasive bladder cancer: NMIBC）の診療は近年、著しいスピードで進歩している。経尿道的膀胱腫瘍切除術（transurethral resection of bladder tumor: TURBT）においては、腫瘍の残存、あるいはアンダーステージングのリスクが明らかとなり¹⁾、2nd TURBT の施行率が高まっている。TURBT のさらなる成績向上を目指して narrow band image が普及し、5-アミノレブリン酸を用いた蛍光イメージング技術も導入された²⁾。人工知能（artificial intelligence: AI）を利用した内視鏡診断の研究も始まっている。一方、近年 NMIBC の再発・進展リスクが明らかとなり³⁾、高リスク症例に対する BCG（bacillus Calmette-Guérin）膀胱内注入療法の重要度が増している。BCG 維持療法の有用性も確立してきた。“Adequate BCG therapy”，そして“BCG unresponsive”といっ

た新たな定義も登場した⁴⁾。さらに BCG unresponsive NMIBC における PD-L1（programmed cell death 1-ligand 1）の発現亢進が証明され⁵⁾、抗 PD-1/PD-L1 抗体の NMIBC 分野への導入が目前に迫っている。診断のバイオマーカーについても、DNA FISH プローブキットが保険適用となり⁶⁾、その使用経験は蓄積されつつある。このように NMIBC に対する診断・治療のモダリティは近年大きく変遷した。しかし、膀胱癌の疾患特異的生存率は改善していない⁷⁾。その背景には筋層浸潤・転移症例における不良な予後があり、NMIBC の治療戦略の重要度はますます高まっている。本稿では、NMIBC に対する治療戦略を“2nd TURBT”と“BCG 膀胱内注入療法”を中心に概説する。

増加する膀胱癌

膀胱癌は診断時年齢の中央値が 73 歳で、主な癌種の中で最も高齢である⁸⁾。本邦においても、膀胱癌の約 8 割は 65 歳以上の高齢層に発症しているほか、膀胱癌患者数は直近の 15 年間で約 1.4 倍に増加している⁹⁾。この背景には高齢者人口の増加がある。本邦の人口動

* 〒761-0793 香川県木田郡三木町大字池戸 1750-1
TEL 087-891-2202, FAX 087-891-2203
E-mail: rikiya@med.kagawa-u.ac.jp

態調査は、今後も高齢者人口が増加すること、そして2042年に3,878万人でピークを迎えることを推計しており¹⁰⁾、今後も泌尿器科医師の膀胱癌の診察機会の増加が予測される。

膀胱癌の予後

膀胱癌は3つの臨床カテゴリーに分類される (Fig. 1)。具体的にはNMIBC、筋層浸潤性膀胱癌 (muscle-invasive bladder cancer: MIBC)、そして転移性膀胱癌 (metastatic bladder cancer: mBC) で、未治療膀胱癌の約70%はNMIBCと報告されている¹¹⁾。一般にNMIBCに対しては、まず診断と治療を兼ねてTURBTが行われ、その後に再発・進展リスクに応じて膀胱内注入療法が追加される。しかし、NMIBCは約50%の症例で再発し、再発を繰り返す過程で15～30%の症例は筋層に浸潤する。そして、MIBCに対しては膀胱全摘などの根治治療が行われるも、約半数の症例で転移が出現する¹¹⁾。現時点で、mBCに対する1次化学療法はCisplatin-eligible症例でGC療法、あるいはMVAC療法が、Cisplatin-ineligible症例でGCarbo療法が推奨されるが、それらの全生存期間の中央値は前者で13.8～14.8カ月、後者で9.3カ月と満足できる治療アウトカムに至っていない^{12) 13)}。このMIBCからmBCへの高い進展率、そしてmBCの不良な治療アウトカムに対して我々には“NMIBCをMIBCへ進展させない治療戦略”が求められている。

求められる TURBT のクオリティー

TURBTのクオリティーは主としてNMIBCの完全切除と深達度の正確な診断で評価される。筋層採取の有無はそのクオリティーの代替エンドポイントとなる¹⁴⁾。しかし、実臨床において筋層採取率は5割程度に留まることが問題となっている¹⁵⁾。TURBTのチェックリストを運用することで術者の注意が高まり、筋層採取率の向上に繋がるとの報告がある¹⁶⁾。香川大学でも独自のチェックリストを運用し、41.5%であった筋層採取率が75.8%へと有意に上昇した ($p<0.01$)。近年、TURBTのクオリティーのさらなる改善を目指して、narrow band

imageが導入され、5-アミノレブリン酸を用いた蛍光イメージング技術も普及しつつあるが、チェックリストの運用はそれら新規診断モダリティとともに試みても良いTURBTクオリティーの改善法と考えられる。

実施すべき 2nd TURBT

高リスクNMIBCのうち筋層を含む完全切除例に対して、真の意味での2nd TURBTが推奨される¹⁷⁾。最新のシステマティックレビューは、Ta症例で残存腫瘍が17～67%、そしてアップステージングが0～8%、さらにT1症例でそれぞれ20～71%と0～32%であることを明らかにした¹⁾。この大きなばらつきの背景には、TURBTクオリティーの施設間と術者間の格差がある^{1) 18)}。2nd TURBTは残存腫瘍の切除、そしてアップステージングを同定することで、1st TURBTで生じる施設間、あるいは術者間の格差を補正し、その後の再発率や進展率の改善に繋がる¹⁹⁾。その運用にあたっては、1st TURBTから2nd TURBTまでの間隔を6週間以内とすることが目標となる。6週間以内の2nd TURBTによって、再発率と進展率の改善効果が示されている²⁰⁾。また、63.4%の残存腫瘍は1st TURBT時に同定されたhigh grade腫瘍と同じ部位から検出されており¹⁾、2nd TURBTの実施にあたってはhigh grade腫瘍の切除部位を中心に一回り大きく切除することが推奨される。一方、本邦のガイドラインは2nd TURBTの適応をCIS以外の高リスクNMIBCと明記しており、high grade T1とTaがその対象となる¹⁷⁾。しかし、その推奨度には差がある。具体的には、すべてのhigh grade T1には強い推奨が、一方、high grade Taには筋層採取の有無で、その推奨度に強弱が付けられている。この背景には根拠となる報告の少なさがあり¹⁾、high grade Taに対する2nd TURBTの妥当性の証明は、NMIBC分野におけるunmet needの1つと言えよう。

推奨される BCG 維持療法

近年、NMIBCの再発・進展リスクが明らかとなり³⁾、高リスク症例に対するBCG膀胱内注入療法の重要度が増している。BCG維持療法の有用性も確立して

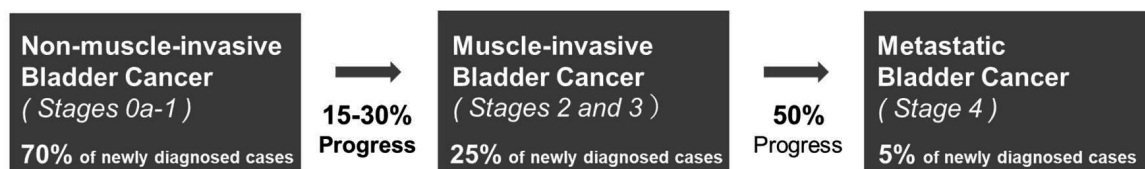


Fig. 1 Natural history of Bladder Cancer

きた。高リスク NMIBC を対象とした SWOG8507 試験は、BCG 導入療法群と BCG 導入療法に 3 年間の維持療法を加えた群との比較で、BCG 維持療法の再発抑制効果を明らかにした²¹⁾。加えて、BCG 維持療法は、中高リスク NMIBC を対象とした EORTC30911 試験において、エピルピシンに対して再発率に加えて癌特異的死亡率においても優越性を示した²²⁾。システマティックレビューにおいても、BCG 維持療法はマイトマイシン C よりも再発率で 32% 低く²³⁾、その再発予防効果の差は、治療後 10 年を過ぎても維持されることが確認されている²⁴⁾。以上より、高リスク NMIBC に対する膀胱内注入療法のうち、BCG 維持療法は最も効果的な治療法であると言える。その BCG 維持療法の適切な使用量と治療期間を検討した EORTC30962 試験において、中リスク NMIBC には通常量で 1 年間、そして高リスク NMIBC には通常量で 3 年間の維持療法が推奨されている²⁵⁾。本邦のガイドラインは、1 年間以上の BCG 維持療法を推奨している¹⁷⁾。しかし、BCG 維持療法の完遂率の低さや有害事象の問題から、最適な BCG 維持療法のレジメンの解は未だ得られていない。米国ではコンノート株の製造中止による BCG 不足、そしてコストベネフィットなど新たな問題が提起されるようになり、維持療法レジメンが議論の的となっている。今後さらなる最適レジメンの確立が求められている。

新たな BCG failure の定義

BCG 膀胱内注入療法を施行した後の再発 (BCG failure) には様々な病態が混在する。Nieder ら²⁶⁾ は T1 症例を対象として BCG failure を BCG refractory,

BCG resistant, BCG relapsing と BCG intolerant の 4 つに分類することを提唱した。しかし、BCG 膀胱内注入療法には導入療法と維持療法があり、導入療法後の再発と維持療法後の再発では治療指針が異なること、そして増加する BCG failure 症例に対する臨床試験に対応すべく AUA Bladder Cancer Working Group と FDA (Food and Drug Administration) が中心となり BCG unresponsive という adequate BCG therapy (十分な BCG 膀胱内注入治療) が無効と考えられる疾患群が提唱された (Table 1)^{27) 28)}。BCG unresponsive は、BCG refractory と早期の BCG relapsing (BCG 最終投与から 12 カ月以内の再発) を総称したもので、この新たな症候群の提唱により NMIBC 治療に対する unmet need の対象が明確に定まった。現在、BCG unresponsive NMIBC を対象とした臨床試験が多数進行しており、新たな膀胱温存療法の確立に期待がかかる。

変容する NMIBC リスク分類

Kamat ら²⁹⁾ は、T1 high grade 膀胱癌の悪性度が前立腺癌においては PSA 75 ng/mL, T3b, Gleason score 5+5 かつ full positive core 症例に匹敵するとし、高リスク NMIBC の悪性度の高さを示した。そのため、高リスク NMIBC に対する即時膀胱全摘は適切と判断されることがある一方、未だ膀胱温存治療とのランダム化比較試験がないために過剰治療と指摘されることもある。近年、高リスク NMIBC の悪性度の不均一性が明らかとなり、高リスク NMIBC のうち、さらに進展リスクが高い症候群の存在が指摘されるようになった³⁰⁾。本邦のガイドライン¹⁷⁾ は、Table 2 のごとく高リスク NMIBC のう

Table 1 NMIBC のリスク分類

-
- ▶ 低リスク (Low risk):
単発・初発・3cm 未満・Ta・low grade・併発 CIS なしのすべてを満たすもの
 - ▶ 中リスク (Intermediate risk):
低リスク・高リスク以外
 - ▶ 高リスク (High risk):
T1, high grade, CIS (併発 CIS を含む) のいずれかを含むもの
 - ▶ 超高リスク (Highest risk):
高リスク群のうち、下記に該当するもの
 - I. T1 high grade であり、次の因子のいずれかを有するもの
 - ① 膀胱 CIS または前立腺部尿道 CIS の併発
 - ② 多発または再発または 3cm 以上
 - ③ Variant-histology または LVI
 - II. BCG unresponsive NMIBC / CIS 筋層非浸潤癌: 内視鏡手術
-

Table 2 BCG-failure に関する定義

▶ BCG-failure:
BCG膀胱内注入療法後の再発症例の総称
▶ BCG refractory:
十分なBCG膀胱内注入療法後, 3ヵ月の時点で再発または腫瘍が残存し, 6ヵ月時点 (維持療法を含む) でも消失しないHigh grade腫瘍(ただしBCG導入療法後のBCG最終投与から3ヵ月以内のT1 high grade癌の再発も含む)
▶ BCG relapsing:
十分なBCG膀胱内注入療法を施行した後, BCG最終投与から6ヵ月時点で消失した後 High grade腫瘍が再発した場合 (再発までの期間を early: ≤ 12 ヶ月, intermediate: 12-24 ヶ月, late: > 24 ヶ月に細分類)
▶ BCG intolerant:
重篤な有害事象等のため十分な注入療法が施行できず再発を繰り返す場合
▶ BCG unresponsive:
BCG-refractoryとBCG-early-relapsing (BCG最終投与から12ヵ月以内の再発) の総称
▶ Adequate BCG therapy (十分なBCG膀胱内注入療法):
次のいずれかに該当する場合
1. BCG導入療法(スケジュール6回投与で5回投与以上施行)と1回以上の維持療法 (スケジュール3回投与で2回投与以上施行)を施行した場合
2. BCG導入療法(スケジュール6回投与で5回投与以上施行)とBCG再導入療法 (スケジュール6回投与で2回投与以上施行)を施行した場合

(日本泌尿器科学会. 膀胱癌診療ガイドライン2019年度版より引用)

ち, BCG unresponsive NMIBC/CIS, あるいは T1 high grade に加え, 1) 膀胱または前立腺部尿道 CIS の併発, 2) 多発, 再発, 3 cm 以上, 3) variant-histology または LVI のいずれかの因子を満たす NMIBC を超高リスクと定義し, 即時膀胱全摘を推奨している (推奨の強さ: 2)。この超高リスク NMIBC は, BCG 膀胱内注入療法を施行しなければ5年間で45%が (EORTC スコアリングシステム), そして施行しても5年間で34%が MIBC へ進展することが予測され (CUETO スコアリングシステム), 超高リスク NMIBC の治療にあたっては即時膀胱全摘を治療選択肢の1つとして挙げるべきであろう。

Beyond BCG

BCG 膀胱内注入療法は約7割で完全奏効 (complete response: CR) が得られるものの, CR 症例の約3割が1年以内に再発するほか, 約4割は筋層へ進展するなど, BCG unresponsive NMIBC が問題となっている³¹⁾。近年, BCG 膀胱内注入療法により, 膀胱癌細胞の PD-L1 発現が誘導されることが明らかとなった⁵⁾。特に BCG relapsing 症例で著明な PD-L1 の発現亢進がみられたこと⁵⁾, さらに尿中 CD4⁺T 細胞においても BCG 膀胱内注入療法により PD-L1 の発現が誘導され, かつ尿中でのみ同様の変化が生じることを根拠として³²⁾, BCG unresponsive NMIBC に対する抗 PD-1/PD-L1 抗体を用いた臨床試験が多数進行している。Beyond BCG の最有力は抗 PD-1/PD-L1 抗体を用いた新規治療法と言え

る。免疫チェックポイント阻害剤を用いた新規治療が NMIBC の分野においても求められる時代がすぐそこまで来ている。

結 語

膀胱癌の予後は MIBC から mBC への高い進展率, そして mBC の不良な治療アウトカムを特徴とする。我々には NMIBC を MIBC へ進展させない治療戦略が求められており, NMIBC の治療戦略の重要度はますます高まっている。本稿では, NMIBC に対する治療戦略を 2nd TURBT と BCG 膀胱内注入療法を中心に概説した。NMIBC に対する最適な治療が膀胱癌の疾患特異的生存率の改善に繋がるとの認識が必要である。

[本論文の要旨は第71回西日本泌尿器科学会総会 (2019年11月9日) において発表した。]

文 献

- 1) Cumberbatch, M. G. K. et al.: Repeat transurethral resection in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. Eur. Urol. **73**: 925-933, 2018.
- 2) Denzinger, S. et al.: Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective

- randomized study. *Urology*. **69**: 675-679, 2007.
- 3) EAU guidelines: Non-muscle-invasive bladder cancer. Available at <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>, Accessed February 5th, 2020.
 - 4) FDA Guidance for Industry: BCG-Unresponsive Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Treatment Guidance for Industry. Available at <https://www.fda.gov/media/101468/download>, Accessed February 5th, 2020.
 - 5) Inman, B. A. et al.: PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer*. **15**; **109**: 1499-1505, 2007.
 - 6) Yoder, B. J. et al.: Reflex UroVysion testing of bladder cancer surveillance patients with equivocal or negative urine cytology: a prospective study with focus on the natural history of anticipatory positive findings. *Am. J. Clin. Pathol.* **127**: 295-301, 2007.
 - 7) Berdik, C.: Unlocking bladder cancer. *Nature*. **551**: 34-35, 2017.
 - 8) Cancer Stat Facts. Bladder Cancer. NIH NCI: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: 2019. Available at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>, Accessed February 5th, 2020.
 - 9) Available at https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html, Accessed February 5th, 2020. 国立がん研究センター：統計. がん統計. 最新がん統計.
 - 10) 厚生労働省：人口動態調査. Available at <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>, Accessed February 5th, 2020.
 - 11) Abraham, J. and Gulley, J. L.: The Bethesda Handbook of Clinical Oncology. 5th ed. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, 2019.
 - 12) von der Maase, H. et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J. Clin. Oncol.* **18**: 3068-3077, 2000.
 - 13) De Santis, M. et al.: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J. Clin. Oncol.* **10**; **30**: 191-199, 2012.
 - 14) Mariappan, P. et al.: Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur. Urol.* **57**: 843-849, 2010.
 - 15) Maruniak, N. et al.: Accurate pathological staging of urothelial neoplasms requires better cystoscopic sampling. *J. Urol.* **167**: 2404-2407, 2002.
 - 16) Anderson, C. et al.: A 10-item checklist improves reporting of critical procedural elements during transurethral resection of bladder tumor. *J. Urol.* **196**: 1014-1020, 2016.
 - 17) 日本泌尿器科学会. 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年度版. 医学図書出版, 2019.
 - 18) Rolevich, A. et al.: Surgeon has a major impact on long-term recurrence risk in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Cent. European J. Urol.* **69**: 170-177, 2016.
 - 19) Divrik, R. T. et al.: Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. *Eur. Urol.* **58**: 185-190, 2010.
 - 20) Baltacı, S. et al.: Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *BJU. Int.* **116**: 721-726, 2015.
 - 21) Lamm, D. L. et al.: Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J. Urol.* **163**: 1124-1129, 2000.

- 22) Sylvester, R. J. et al.: Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur. Urol.* **57**: 766-773, 2010.
- 23) Malmström, P. U. et al.: An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur. Urol.* **56**: 247-256, 2009.
- 24) Järvinen, R. et al.: Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur. Urol.* **56**: 260-265, 2009.
- 25) Oddens, J. et al.: Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur. Urol.* **63**: 462-472, 2013.
- 26) Nieder, A. M. et al.: Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. *Urology* **66**: 108-125, 2005.
- 27) Li, R. et al.: Prognostic implication of the United States Food and Drug Administration-defined BCG-unresponsive disease. *Eur. Urol* **75**: 8-10, 2019.
- 28) Duplisea, J. J. et al.: The development of interferon-based gene therapy for BCG unresponsive bladder cancer: from bench to bedside. *World J. Urol.* **37**: 2041-2049, 2019.
- 29) Ferguson, J. E. and Kamat, A. M.: It's all about the perspective: Removing bias when co-managing patients with high-grade T1 bladder cancer and localized prostate cancer — A competing risks analysis. *Urol. Oncol.* **36**: 39-42, 2018.
- 30) Babjuk, M. et al.: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Update 2016. *Eur. Urol.* **71**: 447-461, 2017.
- 31) Nepple, K. G. et al.: Bacillus Calmette-Guérin with or without interferon α -2b and megadose versus recommended daily allowance vitamins during induction and maintenance intravesical treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *J. Urol.* **184**: 1915-1919, 2010.
- 32) Chevalier, M. F. et al.: Conventional and PD-L1-expressing regulatory T cells are enriched during BCG therapy and may limit its efficacy. *Eur. Urol.* **74**: 540-544, 2018.

TREATMENT STRATEGY FOR NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER : THE ROLE OF 2ND TURBT AND INTRAVESICAL BCG IMMUNOTHERAPY

RIKIYA TAOKA AND MIKIO SUGIMOTO

Department of Urology, Kagawa University Graduate School of Medicine, Kagawa, Japan.

Abstract:

The clinical treatment of NMIBC (non-muscle-invasive bladder cancer) has progressed remarkably in recent years. In TURBT (transurethral resection of bladder tumor), the risk of residual tumor and understaging has been shown, and the use of 2nd TURBT has increased. The risk of recurrence and progression of NMIBC has been evaluated, and intravesical BCG (Bacillus Calmette-Guérin) therapy has become increasingly important for high-risk NMIBC. The usefulness of BCG maintenance therapy has also

been established. In addition, the increased risk as a result of heterogeneity in high-risk NMIBC has been better understood. However, patients with muscle-invasive tumors or metastasis have a poor prognosis, and the disease-specific survival rate for bladder cancer has not improved in three decades. The treatment strategy in NMIBC is increasingly important in order to prevent the progression to advanced cancer. This article presents a treatment strategy for NMIBC, focusing on 2nd TURBT and intravesical BCG. (Nishinoh J. Urol. **82** : 45-51, 2020)

key words : non-muscle invasive bladder cancer, transurethral resection of bladder tumor, intravesical BCG therapy
