肿瘤早筛行业深度报告

肿瘤早筛，撬动千亿市场，掀起时代革命

增持（维持）

2021 年 04 月 11 日

证券分析师 朱国广
执业证号：S0600520070004
021-60199793
zhugg@dwzq.com.cn
证券分析师 周新明
执业证号：S0600520090002
zhouxm@dwzq.com.cn

投资要点

- **高性能癌症早筛产品具有较高临床和社会价值，是政策鼓励的方向。**中国 2020 年癌症新发与死亡病例分别为 456.9/300.3 万例，均为全球首位，同时癌症病人五年生存率仅为 40.5%(2015 年)。早筛可有效降低肿瘤发病率与死亡率，以结直肠癌为例，早期腺瘤 5 年生存率接近 100%，IV 期仅有 10.8%，而美国通过筛查 10 年间将结直肠癌发病率降低约 30%。国家“健康中国行动”癌症防治实施方案明确至 2022 与 2030 年，我国癌症总体 5 年生存率应不低于 43.3%与 46.6%。以灵敏度、特异性、PPV、NPV 等指标评价早筛产品临床价值，通过卫生经济学评判早筛产品社会效益，高性能的早筛产品配合患者依存性提高，政策鼓励下大有可为。

- **潜在市场空间超千亿，单癌与泛癌赛道宽阔带动时代革命。**癌症早筛产品需求强，适用人群基数庞大。以结直肠癌为例，中国抗癌协会建议 40-70 岁人口定期接受结直肠癌筛查，其中高风险人群达 1.2 亿人。根据我们测算，Fit-DNA 等分子诊断筛查 2030 年对应市场规模有望达 115 亿元，成为主要早筛方法。其他癌种包括肝癌、肺癌、乳腺癌、胃癌、宫颈癌等筛查同样临床意义明确，渗透率有望不断提升，对应 2030 年市场规模多在百亿元以上。另据燃石医学招股书，泛癌筛查直接面向健康无症状人群，至 2030 年中国基于 NGS 的泛癌筛查市场规模有望达 289 亿美元，尤其在测序成本降低后其可及性大大提升。中国早筛市场潜在市场规模超千亿，早筛企业有望深刻改变癌症诊疗格局，带来时代革命。

- **早筛行业壁垒高，技术平台、临床试验投入、IVD 报证的合规性和商业化共同构筑护城河。**ctDNA 的富集、测序以及遗传信息解读技术不断突破，甲基化和多组学+大数据的方法学代表了未来研发方向；大规模、多中心、前瞻性的临床试验则是早筛产品获证的必要不充分条件；商业化方面，IVD 产品模式与 LDT 服务模式并行，后者以其低成本在监管放松的背景下有望成为众多创新性早筛产品落地的途径，前者则受益合规性、更广的目标人群和更宽的商业模式选择成为长期早筛产品做大规模的唯一路径。鉴于此，我们认为早筛行业长期有望再现 NIPT 寡头垄断或伴随诊断细分龙头竞争的格局，先发与龙头企业优势显著。

- **黄金赛道风口已近，单癌商业化开启，泛癌尚在验证。**参考 Exact Sciences 与 Grail，前者结直肠癌筛查产品 Cologuard 2020 年实现销售收入 8.2 亿美元，为全球最成功商业化早筛产品，放量主要受益于优异产品性能（灵敏度 92.3%，特异性 86.6%）及对支付方（医保）、医生（临床指南、药企合作）和患者依从性（广告、远程诊疗）问题的解决；Grail 则背靠 illumina，靶向甲基化检测及多组学、算法模型技术突出，临床试验矩阵全面、严谨。因此，我们看好具有技术实力和商业化前景的早筛企业。

- **投资建议：**综上，我们认为早筛企业的技术平台及研发管线布局，临床试验进度与阶段性成果，以及商业化前景与里程碑构成其投资价值。建议投资者积极关注：1）早筛“第一证”，结直肠癌筛查商业化先驱诺辉健康；2）肝癌筛查前瞻性临床试验领先企业泛生子、和瑞基因；3）强 NGS 甲基化技术平台，泛癌筛查优势公司燃石医学、鹍远基因等。

- **风险提示：**行业技术进步不及预期、企业研发进度不及预期及失败风险、创新性抗癌药出现、颠覆性新技术的出现、政策变动及合规风险等。

行业走势



相关研究

1、《医药生物行业：生长激素空间还有多大？重点推荐长春高新等！》2021-04-11
2、《2021 年医药行业 4 月策略报告：Q1 业绩高成长是股价核心催化剂》2021-04-05
3、《医药生物行业：为何近期医疗服务 、医美大幅上涨？》2021-04-04

请务必阅读正文之后的免责声明部分

内容目录

1. 早筛是提高癌症患者生存率的重要手段，优秀产品需求大 6
1.1. 明确标准，判断癌症早筛产品性能的主要指标 9
1.2. 卫生经济学角度出发，早筛产品的临床价值决定合规性 11
1.3. 政策支持，癌症生存率提高是硬要求，筛查行业前景明朗 13
2. 肿瘤早筛空间广阔，绘制千亿市场蓝图 14
2.1. 单癌：关注高筛查潜力癌种 14
2.1.1. 结直肠癌：当前唯一早筛 IVD 证获批癌种，商业化进程领先 14
2.1.2. 肝癌：进展相对迅速，液体活检大有可为 17
2.1.3. 胃癌：幽门螺旋杆菌检测是当前重要筛查手段 18
2.1.4. 肺癌：临床需求极高，未来筛查前景广阔 20
2.1.5. 乳腺癌：患病率高，筛查市场空间较大 21
2.1.6. 宫颈癌：HPV 病毒检测简单有效，受益政府筛查渗透率快速提升 22
2.2. 泛癌：NGS 测序大展身手，未来可及性有望提升 23
3. 技术+临床投入+商业化路径构建早筛企业护城河 24
3.1. 液体活检兴起，技术发展不断突破 24
3.1.1. ctDNA 基因突变检测：信号放大是痛点，已知突变检测 PCR 足以胜任 27
3.1.2. ctDNA 甲基化测序：最具潜力的液体活检技术路径，商业化值得期待 29
3.1.3. 多组学+机器学习：大 Panel、大数据，未来早筛的发展趋势 31
3.2. 大规模前瞻性试验是获取早筛 IVD 产品注册证的必要途径 32
3.3. LDT 与 IVD 模式及应用场景决定不同的商业化路径 36
4. 早筛行业竞争格局的判断与产品落地节奏 38
4.1. 肿瘤早筛具有强者恒强逻辑，企业发展与产品上市窗口期非常重要 38
4.2. 单癌商业化开启，泛癌仍有待验证 39
5. 借鉴海外双子星 Exact Sciences 与 Grail，早筛发展路径探讨 42
5.1. Exact Sciences：商业化策略成功，助力核心单癌产品放量 42
5.2. Grail：背靠测序巨头 illumina，研发驱动的科研型泛癌筛查企业 45
6. 国内主要早筛公司 49
6.1. 诺辉健康：结直肠癌筛查先驱，商业化能力不断加强 49
6.2. 燃石医学：由伴随诊断向肿瘤早筛拓展，发展泛癌检测技术 51
6.3. 泛生子：测序技术优异，肝癌早筛产品在美申报 54
6.4. 鹍远基因：研发驱动的甲基化测序优势技术企业 57
6.5. 和瑞基因：贝瑞基因孵化企业，肝癌早筛领域先行者 59
7. 投资建议 61
8. 风险提示 63

图表目录

图 1：2020 年全球癌症新发病例按国家分布 6
图 2：2020 年全球癌症死亡病例按国家分布 6
图 3：2015/2020 年中国癌症新发/死亡病例（万人） 6
图 4：2020 年中国癌症新发病例/死亡病例按癌种分布 6
图 5：早期筛查与诊断能大幅提高结直肠癌患者生存率 7
图 6：美国结直肠癌发病率与死亡率（1930-2017） 7
图 7：筛查/检验结果判读列联表 9
图 8：产品性能确定的情况下 PPV/NPV 取决于患病率 10
图 9：中国各癌种发病率（2015 年，例/10 万人） 10
图 10：同一原理下假阳性与假阴性率不能同时降低 11
图 11：ROC 曲线与 AUC 面积是产品性能综合指标 11
图 12：韩国甲状腺癌发病率与筛查普及率有强相关性 12
图 13：韩国大规模筛查后甲状腺癌的发病率与死亡率 12
图 14：中国各癌种筛查卫生经济学评价发表文章数量 12
图 15：癌症筛查卫生经济学评价所用筛查技术(2020) 12
图 16：肿瘤早筛千亿市场的驱动力 14
图 17：中国建议接受结直肠癌筛查的人口 16
图 18：中国结直肠癌筛查渗透率 16
图 19：原发性肝癌诊断流程 17
图 20：肝癌进展与肿瘤体积及血浆 ctDNA 水平变化 18
图 21：幽门螺旋杆菌检测是胃癌筛查环节的重要部分 19
图 22：中国建议接受结胃癌筛查人口与筛查渗透率 20
图 23：中国胃癌筛查市场规模（IVD 出厂价）及增速 20
图 24：中国建议接受宫颈癌筛查人口与筛查渗透率 22
图 25：中国宫颈癌筛查市场规模及增速 22
图 26：基因测序成本以指数级速度下降 23
图 27：肿瘤治疗中 NGS 大 Panel 占比不断提升 23
图 28：肿瘤转移与血液中的肿瘤成分 25
图 29：早筛在液体活检细分应用领域中增速最快 25
图 30：中国液体活检行业新增企业数量（家） 26
图 31：中国液体活检行业细分领域企业占比（2018） 26
图 32：各癌症中最常见的 20 种基因突变 27
图 33：ctDNA 与组织活检队列驱动基因突变频率强相关 27
图 34：影响血浆 cfDNA 检测灵敏度的因素 28
图 35：肿瘤大小与利用 ctDNA 分析检测的可能性 28
图 36：常见癌症 cfDNA 样本中各基因克隆性造血造成的突变频率 28
图 37：DNA 甲基化与癌症发生 30
图 38：ctDNA 甲基化方法成功识别结肠癌与肺癌位置 30
图 39：基于多组学的大数据信息帮助实现精准诊疗 32
图 40：用于筛查目的的生物标志物开发临床实施阶段 33
图 41：DETECT-A 前瞻性研究中 CancerSEEK 液体活检的癌症检出率仅为 26/96 34
图 42：LDT 与 IVD 模式下产品自研发至商业化的流程 37

图 43：早筛产品渠道布局、应用场景与终端用户 38
图 44：诺辉健康体检中心大客户 A 销售额及占比 38
图 45：精密科学市值、营收及发展历程 42
图 46：精密科学扣非归母净利润及增速 43
图 47：精密科学 2020 年收入组成（亿美元）与占比 43
图 48：Cologuard 美国价格低于肠镜但高于 FOBT/FIT 44
图 49：2015-2020 年精密科学的销售费用与销售费用率 44
图 50：Cologuard 产品组成 45
图 51：Cologuard Classic 高尔夫锦标赛宣传图 45
图 52：Grail 的临床试验矩阵构建 46
图 53：CCGA 的三个临床试验亚组目的及入组人数 47
图 54：CCGA-1 中各检测方法形成的分类器 47
图 55：CCGA-1 中特异性 98%时各检测方法灵敏度 47
图 56：CCGA-2 中特异性 99%时各癌种早期/中晚期的检测灵敏度性能 48
图 57：CCGA-2 中各癌症位置预测准确率 48
图 58：诺辉主要产品及研发管线（截至 2021 年 2 月） 50
图 59：诺辉健康营业收入与净利润情况 51
图 60：诺辉健康业务收入组成 51
图 61：诺辉健康与阿斯利康战略合作签约仪式（2021 年 3 月） 51
图 62：燃石医学高管团队 52
图 63：燃石医学 brELSA 和 brMERMAID 相结合的癌症早检工作流程 53
图 64：THUNDER-II 灵敏度与特异性结果 53
图 65：THUNDER-II 中癌症起源组织预测准确 53
图 66：燃石医学营业收入与净利润情况 54
图 67：燃石医学业务收入组成 54
图 68：泛生子高管团队 55
图 69：泛生子研发管线情况（截至 2021 年 1 月） 56
图 70：训练队列中 HCCscreen 总谱及 cfDNA 与蛋白质生物标志物在诊断模型中的贡献 56
图 71：验证队列中 HCCScreen 的检测性能 56
图 72：泛生子营业收入与营业利润情况 57
图 73：泛生子业务收入组成 57
图 74：鹍远基因创始人和管理团队 58
图 75：常乐思与其他肠癌筛查技术对比 58
图 76：常乐思对不同受试者均有良好检出率 58
图 77：PanSeer 分析中 ROC 与 AUC 的值 59
图 78：确诊前患者样本的 LR 评分 59
图 79：和瑞基因高管团队 60
图 80：莱思宁检测性能的 ROC 曲线 61
图 81：莱思宁诊断准确性高于血清标志物 AFP/DCP 61
图 82：和瑞基因早筛产品产业化进展及计划 61

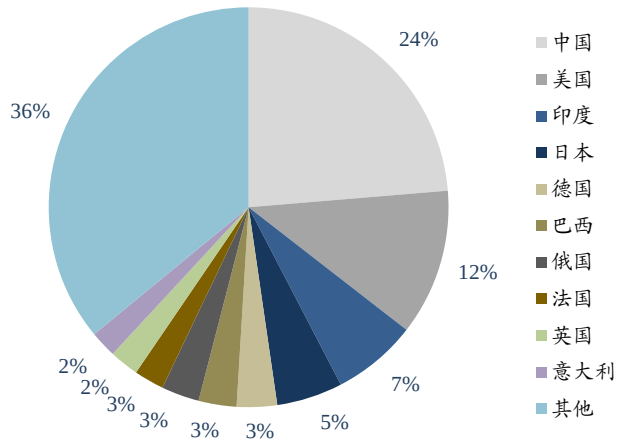
表 1：癌症诊疗指南中各癌种诊断与筛查方法 7
表 2：结直肠癌筛查方法与推荐度 9

表 3：6 种癌症筛查基于 ICER 与人均 GDP（2017 年）比值的排序情况 13
表 4：癌症筛查相关政策文件梳理 13
表 5：结直肠癌筛查主要手段及优劣势 15
表 6：中国结肠癌早筛市场规模（以产品出厂价口径）测算 16
表 7：不同幽门螺旋杆菌测试方法比较 20
表 8：CSCO 指南中肺癌的筛查、诊断与分期方法 21
表 9：乳腺癌筛查终端市场空间测算（2030 年） 21
表 10：固体与液体活检样品中分析物的比较 24
表 11：中国代表性液体活检公司概览 26
表 12：ctDNA 检测方法（部分）对比 29
表 13：甲基化测序方法对比 30
表 14：部分已商业化的基于 DNA 甲基化生物标志物的产品 31
表 15：临床研究设计的优缺点及证据力度层级 33
表 16：FDA 批准的早筛产品均经过前瞻性临床试验验证 34
表 17：不同 IVD 产品证的区别 35
表 18：LDT 模式与 IVD 模式对比 36
表 19：全球已获证肿瘤早筛产品一览 40
表 20：部分代表性早筛公司临床研究与进展 41
表 21：Cologuard 结直肠癌与进展期的检测性能优于 FIT 43
表 22：Grail 发展历程及重要事件 45
表 23：Galleri 和 USPSTF 推荐的其他癌症筛查方法的 PPV 对比 49
表 24：Mutation Capsule 与其它测序技术对比具有独特优势 55

1. 早筛是提高癌症患者生存率的重要手段，优秀产品需求大

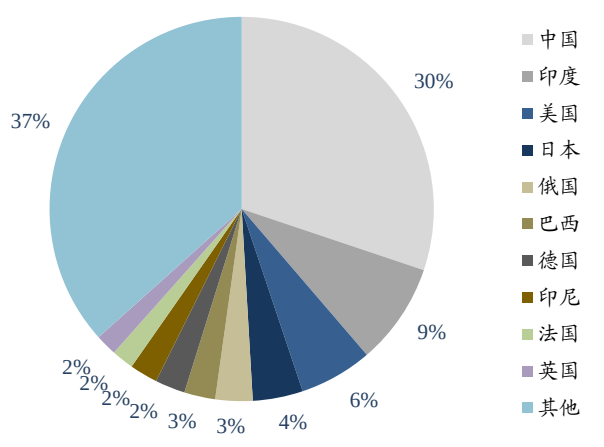
根据世界卫生组织癌症研究机构(IARC)发布的2020年世界癌症报告(World Cancer Report)，2020年全球新发癌症病例1929万例，死亡病例996万例，其中中国癌症新发病例456.9万例，死亡病例300.3万例，分别占全球新发与死亡病例的23.7%与30.2%。中国已成为全球癌症新发和死亡第一"大国"。

图1：2020年全球癌症新发病例按国家分布



数据来源：IARC，东吴证券研究所

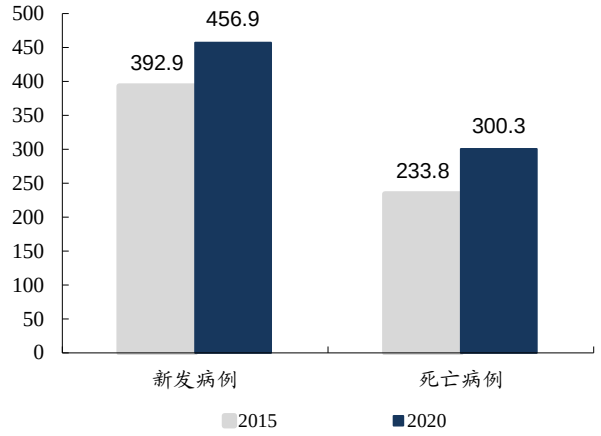
图2：2020年全球癌症死亡病例按国家分布



数据来源：IARC，东吴证券研究所

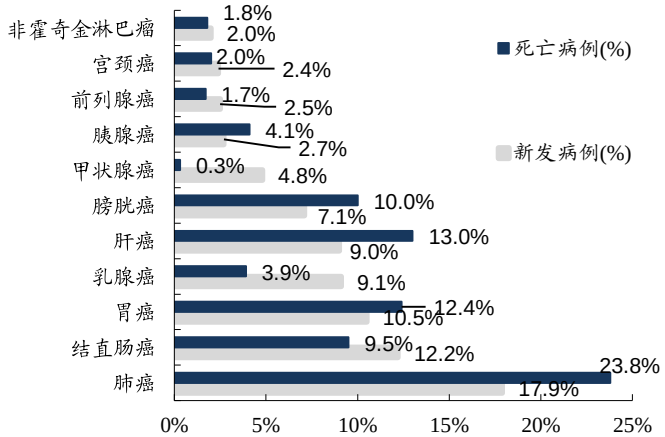
将IARC数据与国家癌症中心历史数据相比，尽管统计口径可能存在差异，但依然能发现我国癌症患病人数与死亡人数的上升趋势：2020年较2015年，我国新发与死亡病例也分别提升了16.3%与28.4%，癌症已成为危害我国居民健康的最主要疾病之一。分癌种看，根据IARC，2020年我国癌症新发病例中肺癌（17.9%）占比最高，其次为结直肠癌（12.2%）、胃癌（10.5%）、乳腺癌（9.1%）、肝癌（9%）和膀胱癌（7.1%）。死亡率方面，肺癌依旧是死亡病例数占比（23.8%）最高的癌种，其次分别为肝癌（13%）、胃癌（12.4%）、膀胱癌（10%）和结直肠癌（9.5%）。

图3：2015/2020年中国癌症新发/死亡病例（万人）



数据来源：国家癌症中心，IARC，东吴证券研究所

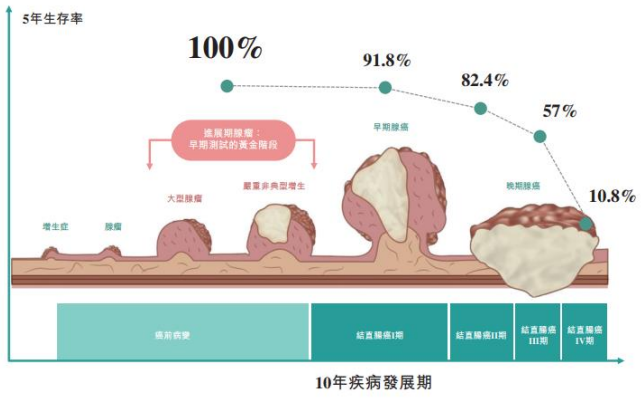
图4：2020年中国癌症新发病例/死亡病例按癌种分布



数据来源：IARC，东吴证券研究所

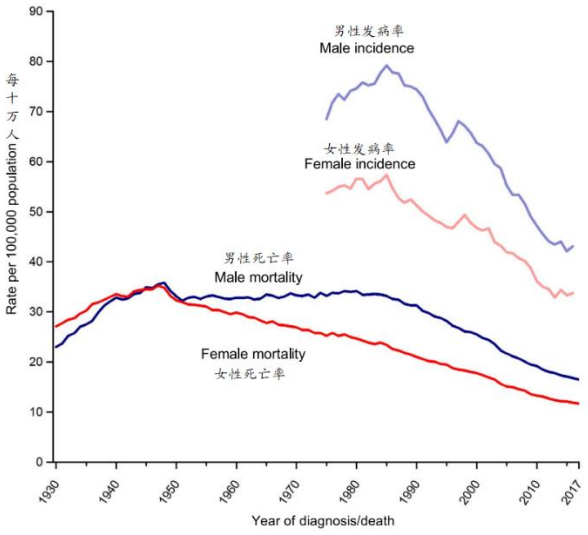
癌症的早期筛查能有效提高患者生存率与患病率。以结直肠癌为例，根据《2020 年中国结直肠癌筛查与早诊早治指南》，结直肠癌的发生发展大多遵循“腺瘤-癌”序列，从癌前病变进展到癌一般需要 5-10 年时间，为疾病的早期诊断和临床干预提供了宝贵时间窗口。此外结直肠癌的预后与诊断分期紧密相关，I 期结直肠癌的 5 年相对生存率超 90%，而发生远期转移的 IV 期结直肠癌 5 年相对生存率在 15%以下。大量的研究和实践已经表明结直肠癌筛查和早诊早治可以有效降低结直肠癌的发病率与死亡率，如美国自 1980 年左右接受肠镜筛查的人口逐渐增加，起初受筛查影响更多病人被发现，结直肠癌发病率有所提高，但之后美国结直肠癌发病率与死亡率显著下降。对于其他癌种，早期筛查与诊断同样有利于即早干预治疗，提升患者生存率。

图 5：早期筛查与诊断能大幅提高结直肠癌患者生存率



数据来源：诺辉健康招股书，东吴证券研究所整理

图 6：美国结直肠癌发病率与死亡率（1930-2017）



数据来源：CA 杂志（2020），东吴证券研究所

参考目前 CSCO 各癌症诊疗指南中对筛查与诊断的专家推荐，截至 2020 年相关指南中仅有少数癌种的筛查获得专家 I 级推荐，包括针对肺癌的低剂量螺旋 CT、针对原发性肝癌的 AFP+肝脏超声、针对结直肠癌的高危因素问卷+FIT 等，同时筛查人群主要限定在一定年龄以上或具有高危因素的人群。癌症的诊断则需要通过介入手段的病理检查，包括穿刺、内窥镜等，患者依从性较差。

表 1：癌症诊疗指南中各癌种诊断与筛查方法

癌种	诊断手段	筛查人群	筛查手段	筛查频次
肺癌	胸部增强 CT; 病理诊断(形态学常规 HE 染色、免疫组化）	高危人群	I 级推荐：高危人群使用低剂量螺旋 CT	
胃癌	I 级推荐：胃镜+活检，胃镜+腹部增强 CT;			
乳腺癌	双侧乳腺 X 线摄片、超声、乳腺磁共振、空心针穿刺等			
原发性肝癌	病理诊断（肝穿刺活检）	高危人群（主要针对男性 35 岁以上、女性 45	I 级专家推荐: 高危人群利用血清 AFP 等肿瘤标志物和肝脏超声检查，检查	高危人群至少半年一次

		岁以上）；超声检查或血清 AFP 阳性患者	呈阳性患者使用腹部动态增强多期 CT 和/或 MRI 扫描	
结直肠癌	影像学诊断（基线影像检查）、病理（含内镜活检或肿物穿刺活检）	一般人群：50-74 岁无明确高危因素；高危人群：腺瘤患者/家族史阳性者/炎性肠病者	I 级专家推荐：一般人群首次筛查高危因素问卷调查和免疫法大便隐血（FIT），任一项阳性者进行肠镜检查，后续筛查采用 FIT，阳性进行肠镜检查；高危人群每年进行 FIT 检查	后续筛查每年一次
胰腺癌	I 级专家推荐：影像学（初步诊断、分期和评估随访）胰腺增强 CT 或增强 MRI；病理（金标准）：穿刺活检			
前列腺癌	I 级推荐：前列腺特异性抗原（PSA）+前列腺磁共振成像（MRI）；前列腺穿刺	年龄＞50 岁的男性；年龄＞45 岁且有前列腺癌家族史的男性携带 BRCA2 基因突变且＞40 岁的男性	PSA	根据检查结果进行定期随访
食管癌	I 级专家推荐：内镜+活检	年龄≥40 岁，具有吸烟、饮酒、进食过快、高温食物、浓茶等不良生活习惯	内镜下食管粘膜碘染色	每 1-3 年一次
胆道系统肿瘤	I 级专家推荐：活检	高危人群，危险因素包括慢性胆囊炎、胆结石、硬化性胆管炎、肝硬化等；	超声、血清 CEA+CA19-9，若可疑进行胸部 CT(平扫或增强)、腹盆部多期增强 CT 或 MRI	
鼻咽癌	I 级专家推荐：影像学：鼻咽+颈部增强 MRI、鼻咽镜下肿块活检；病理：鼻咽镜下肿块活检、穿刺活检			
头颈部肿瘤	原发灶增强 CT、原发灶增强 MRI、颈部增强 CT			

数据来源：2020 年版 CSCO 癌症诊疗指南，东吴证券研究所

除 CSCO 诊疗指南推荐的筛查方法外，目前进入筛查指南的癌种还包括乳腺 X 线（钼靶法）筛查乳腺癌获得中国抗癌协会 A 级推荐，以及 HPV 检测筛查宫颈癌进入《中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识》。而在诺辉健康的结直肠癌早筛产品“常卫清”获得 NMPA 的早筛 IVD 注册证后，也进入了 2020 年版《中国结直肠癌筛查与早诊早治指南》，获得国家癌症中心专家组的“弱推荐”。

请务必阅读正文之后的免责声明部分

表 2：结直肠癌筛查方法与推荐度

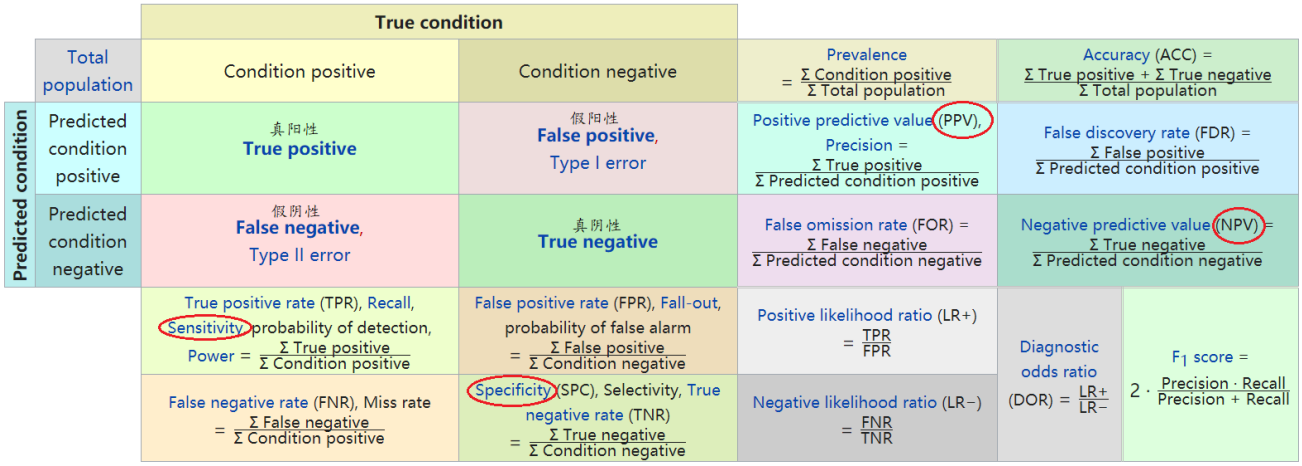
结直肠癌筛查方法	介绍	推荐度	国内指南筛查建议
结直肠镜	结直肠癌筛查的金标准	强推荐	每 5-10 年进行 1 次高质量肠镜
FIT	适用于结直肠癌筛查，对结直肠癌诊断灵敏度较高，但对癌前病变灵敏度有限	强推荐	每年 1 次，FIT 阳性者需要进行结肠镜检查以明确诊断
乙状结肠镜	可用于结直肠癌筛查，对远端结直肠癌的灵敏度、特异度均较高	弱推荐	对于有条件的地区，推荐每 3-5 年进行 1 次
结直肠 CT	在特定条件下可用于结直肠癌筛查，对结直肠癌和癌前病变具有一定的筛检能力	弱推荐	对于有条件的地区，可每 3-5 年进行 1 次
多靶点粪便 FIT-DNA 检测	在特定条件下可用于结直肠癌筛查，对结直肠癌和癌前病变具有一定的筛检能力	弱推荐	对于有条件的地区和特定筛检目标人群，可每 3 年进行 1 次

数据来源：《中国结直肠癌筛查与早诊早治指南（2020）》，东吴证券研究所

1.1. 明确标准，判断癌症早筛产品性能的主要指标

评判癌症筛查/诊断产品的性能需要考虑目标肿瘤、试验设计方法、检测时点等因素。一般来说不同瘤种的筛查难度不一，而同一瘤种越接近中晚期越容易被发现，如精密科学的 cologuard 对结直肠癌灵敏度可达 90%以上，但是对进展期腺瘤的灵敏度仅为 42%。**因此不同瘤种，或是同一瘤种不同分期的检测横向比较意义不大。**诊断产品的“准确率”是综合指标，通过与金标准的比较，评判标准可分为检测敏感度、特异性、PPV、NPV 等指标。

图 7：筛查/检验结果判读列联表



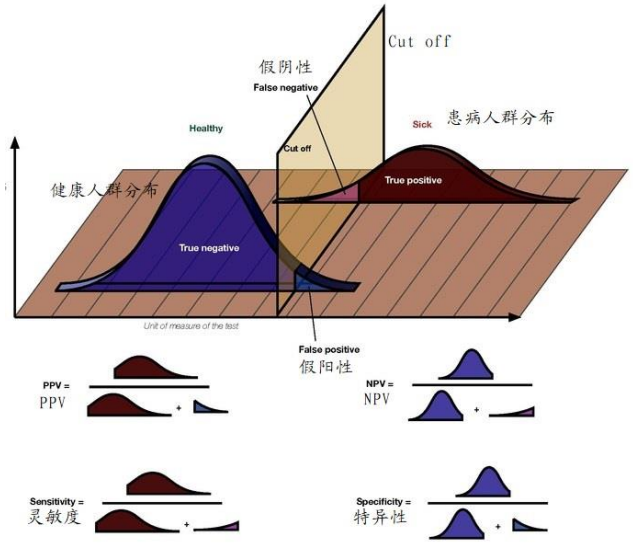
数据来源：维基百科，东吴证券研究所

具体来说，用检验结果判读列联表来表示上述指标：1）灵敏度=真阳性/（真阳性+假阴性），即在金标准判断为阳性的人群中，检测出阳性的比率。2）特异性=真阴性/（真阴性+假阳性），即在金标准判断为阴性的人群中，检测出阴性的比率。3）PPV=真阳性/（真阳性+假阳性），即该产品判断为阳性的人群中，真阳性患者的比率。4）NPV=真阴性/（真阴性+假阴性），即该产品判断为阴性的人群中，真阴性患者的比率。

从列联表中我们可以看出灵敏度与假阴性率、特异性与假阳性率、PPV 与误诊率、NPV 与漏检率分别成反比。对早筛产品而言，假阴性与漏检是不可忍受的，会导致产品信任度的崩塌，而假阳性与误诊率会导致过度诊疗并引起用户不必要的紧张。**因此早筛产品主要关注灵敏度与 NPV 值（阴性预测值）。**

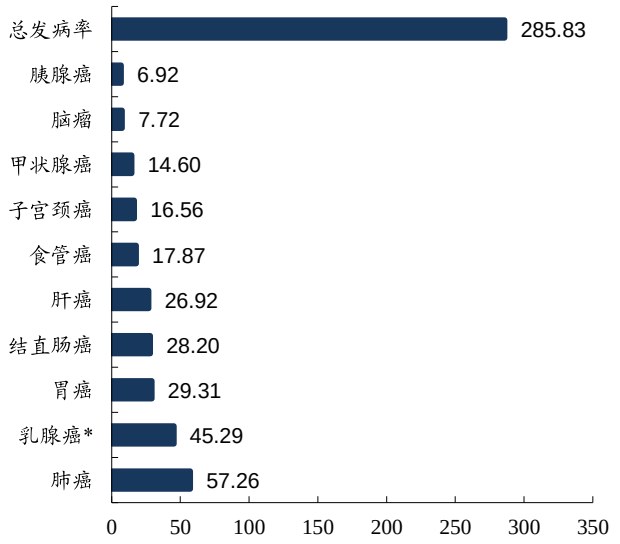
同样需要注意的是产品性能主要由灵敏度与特异性决定，NPV 与 PPV 更具实际意义但依赖于受试人群，即当产品灵敏度与特异性固定，人群患病率增加，PPV 随之增加，而 NPV 则随患病率增加而降低。假设某种癌症患病率 1/4000，产品灵敏度 100%，特异性 99%，则 PPV 仅有 2%，若特异性提高至 99.9%，则 PPV 也只有 20%。**对于大多数癌症，大众发病率在千分之一到万分之一的数量级（患病率可能略高），因此一方面早筛的临床应用对产品性能要求极高，另一方面对完全健康的人群筛查会造成极为庞大的假阳性人群，高风险人群才是肿瘤早筛的对象。**

图 8：产品性能确定的情况下 PPV/NPV 取决于患病率



数据来源：维基百科，东吴证券研究所

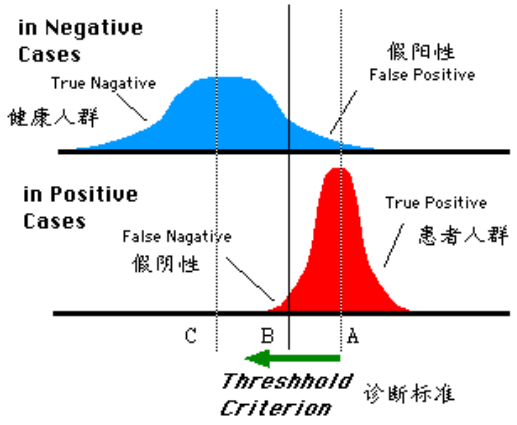
图 9：中国各癌种发病率（2015 年，例/10 万人）



数据来源：国家癌症中心，东吴证券研究所，*乳腺癌仅为女性乳腺癌

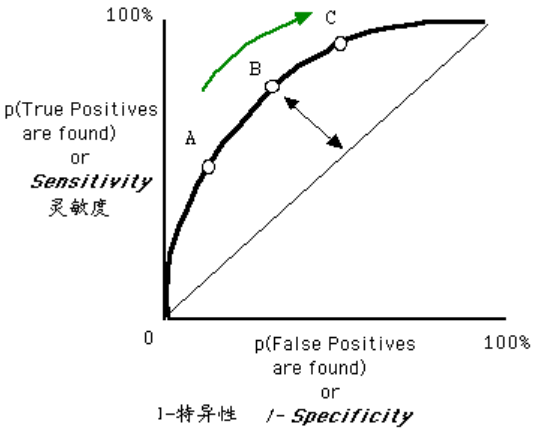
理想的早筛产品拥有高灵敏度与高特异性，此时健康人群与患者人群在该检验原理下的分布应当不重叠，选用合适的诊断标准可将两者完美区分。然而目前绝大部分的肿瘤筛查原理无法区分患者与健康人群，此时同一检验原理下通过不同统计学方法选定 cut-off 值能够实现不同的产品灵敏度与特异性，但两项指标不能同时提高。一种综合衡量方法是以“1-特异性”为横轴，“灵敏度”为纵轴，不同 cut-off 值构成 ROC 曲线（接受者操作特性曲线），使用 ROC 曲线下与横轴构成的面积大小（区间 0.5-1）衡量检测方法性能。**因此，对同一种检测原理，通过优化算法可实现统计学上的最优，但同时改进检验灵敏度与特异性则只能通过改进检测原理，技术进步成为推动早筛产品优化的唯一途径。**

图 10：同一原理下假阳性与假阴性率不能同时降低



数据来源：维基百科，东吴证券研究所

图 11：ROC 曲线与 AUC 面积是产品性能综合指标



数据来源：维基百科，东吴证券研究所

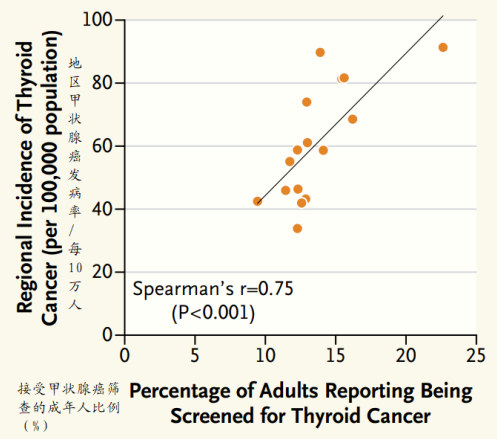
1.2. 卫生经济学角度出发，早筛产品的临床价值决定合规性

筛查产品必须满足临床需求，有后续介入手段，同时具备一定的卫生经济学价值，才有可能获得监管部门批准。增量成本收益比（ICER）常被用来表征成本与效果的综合评估结果，即成本差值/效果差值（通常采用质量调整生命年（QALYs）为指标），通过比较 ICER 与阈值的大小，评判筛查是否应当大规模推进。发达国家 ICER 一般不高于 5 万美元，而对于没有明确规定意愿支付值的国家，根据 WHO 的推荐，采用当年人均 GDP 的 3 倍作为阈值。因此，并非所有癌症的筛查都是符合社会经济效益的。

以甲状腺癌筛查为例，甲状腺乳头状瘤是一种非常常见的肿瘤，约占甲状腺癌的 85%，同时恶性度也最低，通过简单的超声检查即可达到 85%以上的诊断准确率，因此常规体检即可检出。1999 年，韩国政府启动了一项全国癌症和其他常见疾病筛查计划，免费为乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、胃癌和肝癌提供筛查，或为收入高于平均水平的人提供少量共付额的筛查。虽然甲状腺癌筛查不包括在该计划中，但经常提供超声检查作为 30 至 50 美元的廉价附加服务。此后，韩国的甲状腺癌发病率急剧上升，2011 年达到近 70 例/十万人，是提供筛查服务前 1993 年的 15 倍，同时数据显示韩国国内 16 个行政区的甲状腺癌发病率与筛查普及率有强相关性。然而，韩国接受甲状腺切除手术的患者的数量大幅上升(在样本中心，接受直径小于 1 厘米肿瘤手术的患者比例从 1995 年的 14%增加到 2005 年的 56%)，甲状腺癌死亡率 20 年却来没有明显变化。显然，韩国的甲状腺癌的早期筛查卫生经济学意义较低，造成过度诊断。

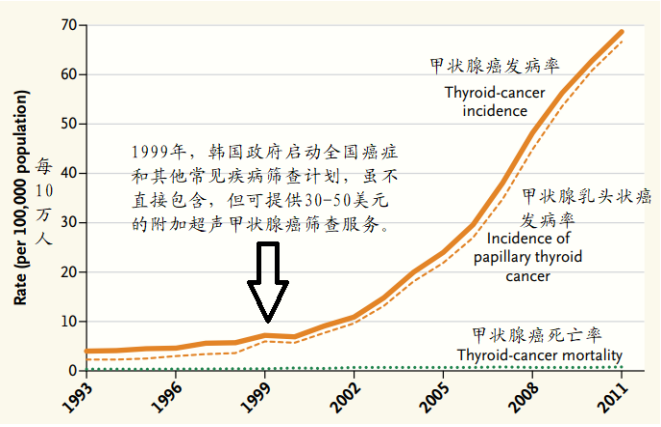
请务必阅读正文之后的免责声明部分

图 12：韩国甲状腺癌发病率与筛查普及率有强相关性



数据来源：NEJM（2014），东吴证券研究所

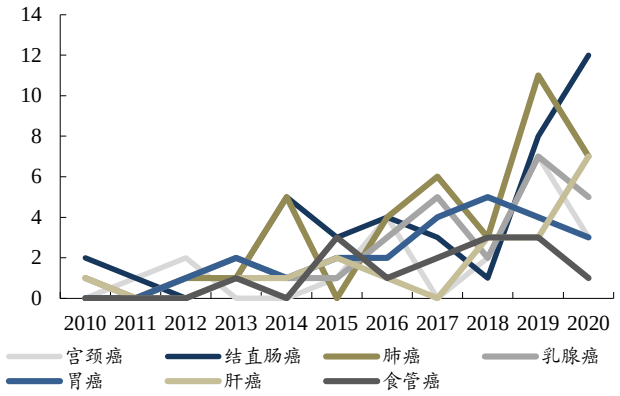
图 13：韩国大规模筛查后甲状腺癌的发病率与死亡率



数据来源：NEJM（2014），东吴证券研究所

从过往对各癌种的卫生经济学评价发表文章看，2010-2015 年间，中国结直肠癌、肺癌和胃癌是发表在 PubMed 上文章数量最高的三个癌种，2016-2020 年间则为肺癌、结直肠癌和乳腺癌，2020 年发表文章数量的前三名是结直肠癌、肺癌和肝癌，一定程度上代表了学术界对各癌种早筛卫生经济学前景的判断。而根据发表在中华预防医学杂志的文献《中国人群优先筛查癌种分析：基于卫生经济学证据的系统评价》统计，2009 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日在 Pubmed 等数据库中收录的结直肠癌、乳腺癌、肝癌、肺癌、食管癌和胃癌等 6 种常见癌症的筛查经济性分析表明，按目前筛查方法，以每挽救一个生命年的成本计算，食管癌（-0.015）、结直肠癌（0.297）和胃癌（0.356）筛查最具经济性，而以每获得一个质量调整生命年计算，胃癌（0.495）、食管癌（0.960）和乳腺癌（2.056）最具经济性。

图 14：中国各癌种筛查卫生经济学评价发表文章数量



数据来源：Pubmed，东吴证券研究所

图 15：癌症筛查卫生经济学评价所用筛查技术(2020)

癌种	筛查技术
乳腺癌	CBE（临床乳腺检查）、US（超声成像）、MAM（钼靶 X 线摄影）及相关联用
肝癌	乙肝表面抗原+AFP+超声及相关联用
结直肠癌	问卷、FOBT、肠镜及相关联用
食管癌	内镜碘染及活检及相关联用
胃癌	问卷、口服超声造影、血清蛋白酶原、血清 PG 试验、幽门螺旋杆菌检测、胃镜及相关联用

数据来源：中华预防医学杂志(2020)，东吴证券研究所

请务必阅读正文之后的免责声明部分

表 3：6 种癌症筛查基于 ICER 与人均 GDP（2017 年）比值的排序情况

			ICER 与人均 GDP 的比值		
癌种	研究数量	筛查方案数量	M(P25-P75)值	最小值	最大值
ICER 指标 a	基于每挽救一个生命年的成本计算的 ICER，肺癌和肝癌无数据				
食管癌	2	16	-0.015（-0.031~0.002）	-0.061	0.094
结直肠癌	3	12	0.297（0.003~0.504）	-0.014	1.28
胃癌	1	4	0.356（0.233~0.493）	0.228	0.503
乳腺癌	6	52	0.896（0.497~3.602）	0.063	23.325
ICER 指标 b	基于每获得一个质量调整生命年的成本计算 ICER，结直肠癌、肺癌和肝癌无数据				
胃癌	3	8	0.495（0.319~3.126）	0.278	4.125
食管癌	1	4	0.960（0.139~1.762）	0.128	1.766
乳腺癌	9	64	2.056（0.958~4.217）	-0.067	28.958

数据来源：中华预防医学杂志(2020)，东吴证券研究所

除产品性能与筛查的经济性外，我们认为还应考虑患者依从性，上述三个指标共同构成一款早筛产品的成功因素。若不具备高检测性能，则早筛产品不具备临床价值，难以获证并大规模商业化；若不具备筛查经济性则产品很难取得医保覆盖，大规模筛查可能造成过度诊疗；若不具备患者依从性则产品推广困难，且难以在消费端发力。

1.3. 政策支持，癌症生存率提高是硬要求，筛查行业前景明朗

政策方面，为提高中国居民癌症生存率，肿瘤筛查行业的发展一直是政策鼓励的对象。根据国家“健康中国行动”癌症防治实施方案，到 2022 年和 2030 年，中国总体癌症 5 年生存率应分别不低于 43.3%和 46.6%（根据国家癌症中心数据，2015 年我国癌症整体 5 年生存率 40.5%）；癌症防治核心知识知晓率分别不低于 70%和 80%；高发地区重点癌种早诊率需达到 55%及以上并持续提高，且基本实现癌症高危人群定期参加防癌体检。与此同时，各地方政府组织的癌症筛查活动也在加紧进行。如针对宫颈癌和乳腺癌的两癌筛查活动在北京、苏州等地卫生部门组织下持续推进，居民可免费报名或通过医保卡结算相关费用。肿瘤早筛行业在政策支持下前景明朗，尤其在部分地区高危人群中进行癌症筛查刻不容缓。

表 4：癌症筛查相关政策文件梳理

日期	文件	发布单位	目标
2009.03	《医药卫生体制改革近期重点实施方案（2009—2011 年）》	国务院	逐步开展宫颈癌、乳腺癌两癌查治等重大公共服务项目
2015.09	《中国癌症防治三年行动计划（2015—2017 年）》	原国家卫生计生委	肿瘤登记覆盖全国 30%以上人口；癌症防治核心知识知晓率达到 60%；成人吸烟率下降 3%，以肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、大肠癌、乳腺癌、宫颈癌、鼻咽癌为重点，扩大癌症筛查和早诊早治覆盖面；重点地区、重点癌症早诊率达到 50%。
2016.10	《健康中国 2030 规划纲要》	国务院	到 2030 年，实现全人群、全生命周期的慢性病健康管理，总体癌症 5 年生存率提高 15%。

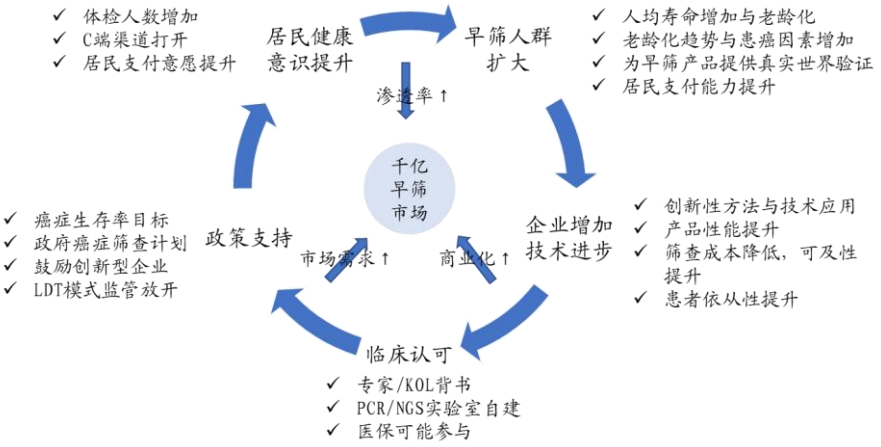
2018.12	《18 种癌症诊疗规范》	国家卫健委	体外诊断早期筛查手段也被列进了主流筛查手段，包括了 18 种肿瘤早筛对应技术。
2019.09	《健康中国行动——癌症防治实施方案（2019—2022 年）》	卫健委、发改委等 10 部门	到 2022 年和 2030 年，总体癌症 5 年生存率分别不低于 43.3%和 46.6%；癌症防治核心知识知晓率分别不低于 70%和 80%；高发地区重点癌种早诊率达到 55%及以上并持续提高；基本实现癌症高危人群定期参加防癌体检。
2019.10	《基本医疗保险癌症早诊早治项目实施办法》	济南市政府	率先将部分癌症早诊早治项目纳入基本医保支付范围，报销比例高达 85%；确定肺癌的诊查项目为肺部低剂量螺旋 CT，食管癌和胃癌的诊查项目为胃镜，结肠癌和直肠癌的诊查项目为肠镜。

数据来源：政府网站文件整理，东吴证券研究所

2. 肿瘤早筛空间广阔，绘制千亿市场蓝图

中国肿瘤早筛行业潜在市场空间广阔，而未来市场规模的提升将依赖市场需求的扩大、渗透率的提升和早筛产品商业化的推进。我们认为政策支持、居民健康意识提升、筛查人群扩大、企业不断创新技术进步、早筛逐渐获得临床端认可将形成有效的正循环，共同驱动肿瘤早筛市场规模做大，为我们描绘千亿早筛市场蓝图。

图 16：肿瘤早筛千亿市场的驱动力



数据来源：东吴证券研究所绘制

2.1. 单癌：关注高筛查潜力癌种

从临床医生和病人角度看，满足筛查条件的癌症应当符合三个条件：对该癌症的筛查有明确的临床指导意义、筛查方法简便依从性高、后续有相应的介入手段。而如果从企业角度看，该癌症的筛查产品应当具有一定数量的适用患者人群，即该癌症发病率较高且高风险人群庞大。我们认为满足上述条件的癌种至少包含结直肠癌、肝癌、胃癌、肺癌、乳腺癌和宫颈癌，上述单癌筛查市场至 2030 年均具有百亿以上规模的潜力。

2.1.1. 结直肠癌：当前唯一早筛 IVD 证获批癌种，商业化进程领先

结直肠癌是中国发病数排名前三的癌种。根据诺辉健康招股书，其发病例数由 2015 年的 38.8 万例增加至 2019 年的 44 万例，同时城市地区发病率为 37.16 例/十万人，是农村地区的 1.5 倍。据 Frost & Sullivan 估计，2030 年中国结直肠癌发病人数将上升至 59.9 万例。同时，结直肠癌是中国第五大癌症死因，2019 年死亡例数达 21.2 万。

尽管结直肠癌具有较高死亡率，但由于进展速度缓慢，且具有明确的癌前病变阶段，为有效的筛查和干预提供了宝贵的窗口期。当前，结直肠癌的筛查手段主要包括肠镜、粪便隐血检测（FOBT/FIT）及联合基因检测的 FIT-DNA 法。其中 FIT-DNA 法筛查结直肠癌由诺辉健康于 2020 年 11 月拿下国内“癌症筛查 IVD 第一证”，也是目前国内唯一获证的早筛 IVD 产品。FIT-DNA 法较粪便隐血检测性能更佳，同时无需肠道准备，可居家检测，患者依从性大大提高。但相较肠镜与粪便隐血检测，FIT-DNA 法价格较高（诺辉健康的常卫清终端价约 2000 元，而肠镜 200 元左右，无痛肠镜 1000 元左右，便隐血检测价格低于百元）。

表 5：结直肠癌筛查主要手段及优劣势

	成像	粪便测试	
	肠镜	FOBT/FIT	FIT-DNA
优势	结直肠癌诊断的金标准，也可用于筛查 可视化 能够进行切除及活检 高灵敏度及特异性 需要较少筛查次数	非侵入性 价格较低 筛查依从性较结肠镜高	非侵入性 无饮食限制或肠道准备 较 FOBT/FIT 具优越的临床性能（如灵敏度、特异性及 PPV）
劣势	侵入性及不便利 中国缺乏专业人士及麻醉师 不适合患有其他潜在疾病的特定人群	低灵敏度 可能需要多项测试 FOBT 可能要求饮食限制	价格较 FOBT/FIT 高 测试报告时间为 5 日
应用场景	医院	医院 诊所 居家	医院 诊所 居家

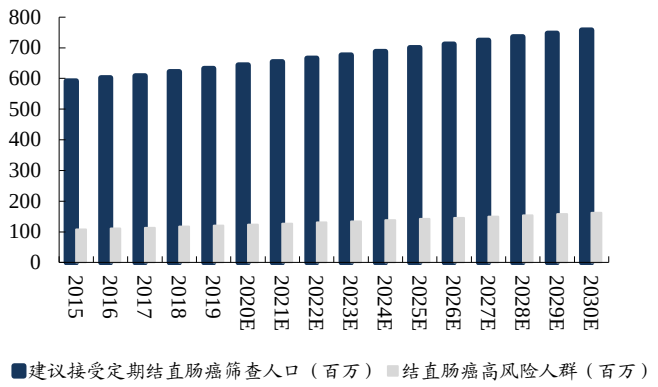
数据来源：诺辉健康招股书，东吴证券研究所

中国抗癌协会建议年龄介于 40-70 岁的人群接受定期结直肠癌筛查，根据 Frost & Sullivan，处于这一年龄阶段的人口数量由 2015 年的 5.92 亿人增加至 2019 年的 6.33 亿人，而随着人口老龄化的进行，预计 2030 年适用于结直肠癌筛查的人口将攀升至 7.58 亿人。同时，中国抗癌协会定义结直肠癌高危人群为有以下至少两项相关症状的人群：（1）具有 FOBT 阳性结果史；（2）有家族性结直肠癌史；（3）慢性腹泻、便秘、黏性粪便、慢性阑尾炎/胆囊疾病、慢性心理应激等疾病史。中国结直肠癌高危人群由 2015 年的 1.08 亿人增加至 2019 年的 1.20 亿人，同时根据 Frost & Sullivan 预计这一数字 2030 年将攀升至 1.62 亿人。

渗透率方面，由于认知不足、部分地区缺少麻醉师导致无痛肠镜检查的能力不足以

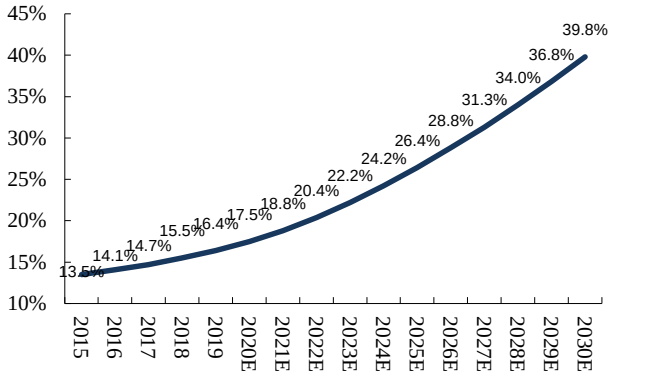
及普通肠镜的低依从性，中国结直肠癌筛查（包含肠镜、FIT、FOBT 以及 FIT-DNA 法）的渗透率较低，由 2015 年的 13.5%增长至 2019 年的 16.4%，远低于美国 2019 年的 60.1%。随着公众癌症筛查意识的提高以及常卫清等早筛产品的上市逐步提升结直肠癌筛查的依从性，Frost & Sullivan 预计结直肠筛查的渗透率将于 2030 年提升至 39.8%。

图 17：中国建议接受结直肠癌筛查的人口



数据来源：Frost & Sullivan，东吴证券研究所

图 18：中国结直肠癌筛查渗透率



数据来源：Frost & Sullivan，东吴证券研究所

根据 Frost & Sullivan 预测，筛查人口增长与渗透率提升的背景下，结直肠癌筛查市场规模（以出厂口径计算）2030 年有望达到 198 亿元。我们假设 FIT-DNA 等分子诊断产品在筛查人口中的渗透率提升，并假设其出厂价逐年降低，但由于分子诊断产品的高技术含量及相应市场推广政策，出厂价在 2030 年仍有望维持在 600 元的高水平。同时假设应用分子诊断方法筛查的人口数量增长率，则分子诊断法结直肠癌早筛市场 2030 年的市场规模有望达到 115 亿元，占全部结直肠癌筛查市场规模的 57.9%，商业化推进快速发展。

表 6：中国结肠癌早筛市场规模（以产品出厂价口径）测算

年份	建议接受定期结直肠癌筛查人口（百万）	结直肠癌高风险人群（百万）	总渗透率	平均筛查成本（元）	FIT-DNA 法等分子诊断方法出厂价（元）	传统筛查市场规模（亿元）	FIT-DNA 法等分子诊断方法市场规模（亿元）	总市场规模（亿元）	分子诊断方法占比
2015	592.0	108.1	13.5%	171	-	25	-	25	-
2016	602.3	111.0	14.1%	166	-	26	-	26	-
2017	607.8	113.1	14.7%	162	-	27	-	27	-
2018	621.9	116.9	15.5%	153	800	28	0.2	28	0.71%
2019	632.5	120.2	16.4%	149	800	29	0.6	30	2.00%
2020E	643.3	123.5	17.5%	149	800	32	0.8	33	2.42%
2021E	654.2	127.0	18.8%	163	780	37.60	1.40	39	3.60%
2022E	665.3	130.5	20.4%	173	760	43.26	2.74	46	5.95%
2023E	676.6	134.2	22.2%	191	740	51.94	5.06	57	8.88%
2024E	688.1	138.0	24.2%	210	720	60.89	9.11	70	13.02%
2025E	699.8	141.9	26.4%	235	700	72.50	15.50	88	17.61%
2026E	711.7	145.8	28.8%	257	680	83.15	24.85	108	23.01%
2027E	723.8	149.9	31.3%	277	660	92.62	37.38	130	28.75%

请务必阅读正文之后的免责声明部分

2028E	735.4	154.0	34.0%	292	640	98.63	54.37	153	35.54%
2029E	746.7	158.1	36.8%	303	620	96.99	79.01	176	44.89%
2030E	757.8	162.2	39.8%	307	600	83.32	114.68	198	57.92%

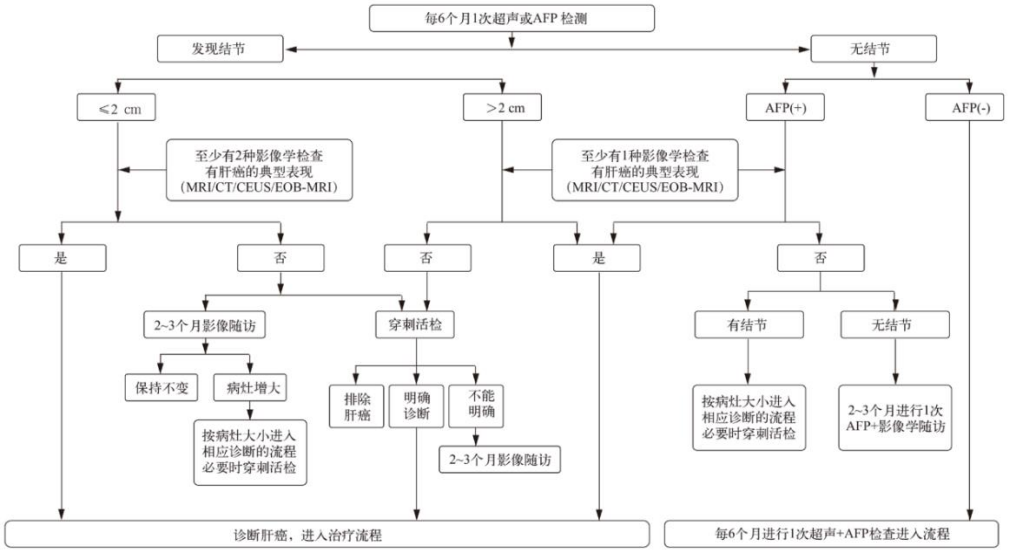
数据来源：Frost & Sullivan，东吴证券研究所预测

2.1.2. 肝癌：进展相对迅速，液体活检大有可为

肝癌是中国发病数排名前五、死亡率排名第二的癌症（仅次于肺癌）。根据 IARC 数据，2020 年中国肝癌发病数共 41.0 万例，死亡 39.1 万例。肝癌早期没有明显症状，发现时往往已是晚期，根据 Frost & Sullivan，早期肝癌患者五年生存率可达 45%，而晚期肝癌患者五年生存率仅为 8.7%。因此肝癌早筛具有较高临床意义，潜在市场空间较大。根据卫健委《原发性肝癌诊疗规范（2019 版）》，肝癌主要包含原发性肝癌（HCC）、肝内胆管癌（ICC）和 HCC-ICC 混合型三种病理学类型，三者在发病机制、生物学行为、组织形态、治疗方法和预后等方面差异较大。由于其中 HCC 占全部肝癌患者的 85%-90%，因此我们所讨论“肝癌”主要指 HCC。

根据诊疗规范，我国肝癌高危人群包括具有乙肝病毒（HBV）和/或丙肝病毒（HCV）感染、过度饮酒、非酒精性脂肪性肝炎、长期食用被黄曲霉毒素污染的食物、各种其他原因引起的肝硬化、以及有肝癌家族史的人群，尤其是年龄大于 40 岁的男性风险更大。该规范建议借助肝脏超声和血清甲胎蛋白（AFP）进行肝癌早期筛查，建议高危人群至少每隔 6 个月进行 1 次检查。

图 19：原发性肝癌诊断流程

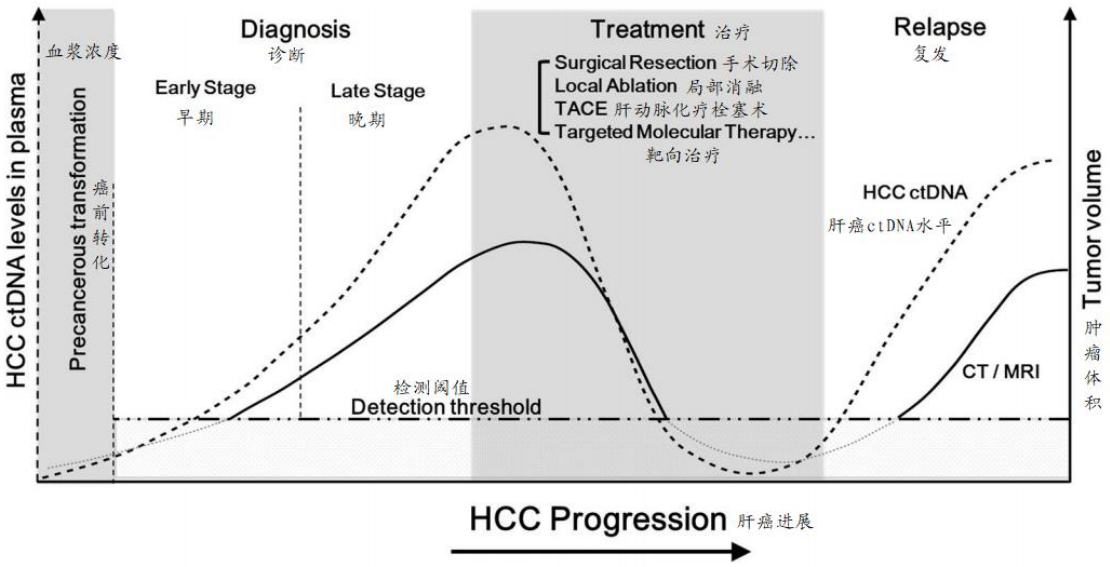


数据来源：卫健委《原发性肝癌诊疗规范（2019 版）》，东吴证券研究所

肝脏是人体内重要的具有代谢功能的器官，血液供应非常丰富，因此肝癌 ctDNA 在血液中含量相对较高，液体活检在肝癌中应用前景广阔。根据 2016 年 Cell & Bioscience 杂志发表的综述文献《Circulating tumor DNA in hepatocellular carcinoma: trends and challenges》，基于 ctDNA 以 RASSF1A、GSTP1、p15 启动子等基因甲基化、D8S258 和

D8S246 基因微卫星改变、以及 Ser-249 p53 基因突变等为标志物的液体活检方法在肝癌诊疗全程中具有较高临床价值，逐渐为临床医生接受。且检测 ctDNA 在早期肝癌中能够先于影像学发现病变，在早筛领域发展潜力较大。

图 20：肝癌进展与肿瘤体积及血浆 ctDNA 水平变化



数据来源：Cell & Bioscience 杂志(2016)，东吴证券研究所

肝癌早筛市场规模的测算我们借鉴泛生子招股书，据 Frost & Sullivan 估计中国肝癌市场潜在终端市场空间 2023 年将高达 72 亿美元。这一估计的核心假设包括：1）根据 CSCO 诊疗指南定义的肝癌高风险人群 2023 年预计将有 1.196 亿人；（2）假设肝癌筛查产品的检测价格维持 200 美元/测试；（3）假设收入超 2 万美元/年的家庭占全部高风险人群家庭的比为 30%，以这一比率为渗透率计算出的肝癌筛查市场空间额将有 71.76 亿美元。由于肝癌进展较快，卫健委《原发性肝癌诊疗规范（2019 版）》，建议高危人群至少每 6 个月进行一次筛查，因此筛查肝癌频率相对其他癌种更高。参考 Frost & Sullivan 的市场空间测算，考虑真实渗透率、企业出厂价以及肝癌筛查适用人口的增长（假设 2030 年较 2023 年增长 10%），我们假设肝癌筛查市场至 2030 年的远期渗透率为 40%，同时假设 200 美元检测费用下企业出厂价为终端价的 50%，则中国肝癌筛查市场规模（以出厂价计）2030 年有望达到 15.79 亿美元，对应 102.6 亿元人民币。

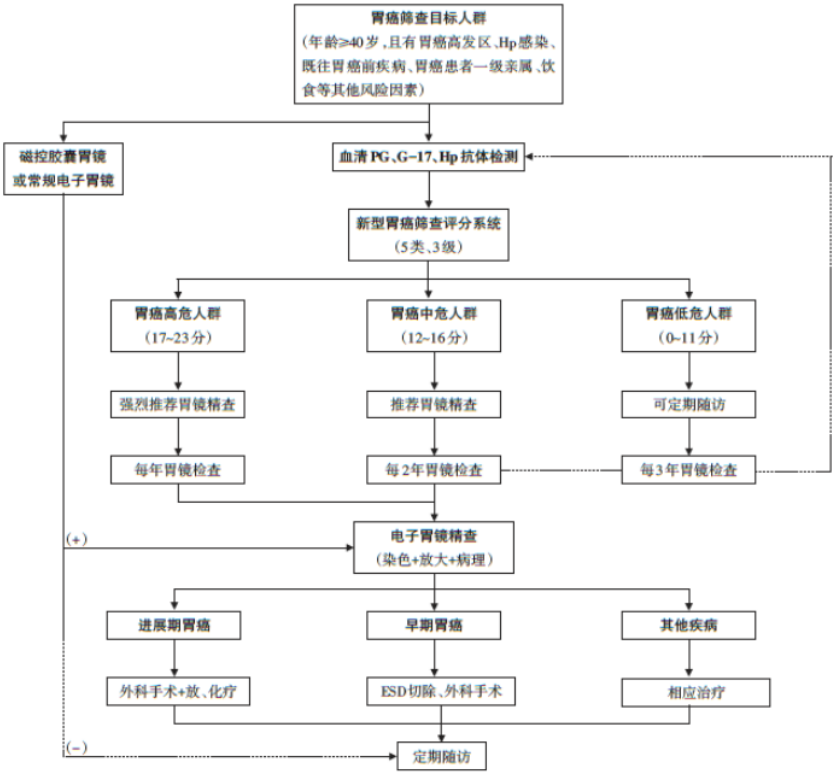
2.1.3. 胃癌：幽门螺旋杆菌检测是当前重要筛查手段

胃癌是中国发病数及死亡率排名前三的癌症，据 Frost & Sullivan，2019 年中国胃癌发病例数及死亡数分别为 45.58 万例与 32.78 万例。胃癌的早期发现同样能有效提升患者生存率。根据 Globocan 及美国癌症协会，癌前病变阶段胃癌患者的 5 年生存率为 100%，而原位阶段、局部阶段和远端转移阶段的患者 5 年生存率则分别为 78.5%、29%和 4.8%。

目前胃癌的筛查的主要手段为血清学检查、幽门螺旋杆菌（HP）检测以及胃镜。其中血清学检查主要包括 CEA、CA19-9、CA72-4 等肿瘤标志物，在进展期胃癌中的灵敏度仅为 20%-30%，在早期胃癌中则低于 10%，临床应用价值有限。胃镜及其活检是胃癌

诊断的金标准，但依赖检验设备和内镜医师资源，且检查过程痛苦，患者接受度低，对早期胃癌的检出率同样不高。因此即使在发达国家如日本，也尚未实现用内镜进行大规模胃癌筛查。幽门螺旋杆菌（Hp）则已于 1994 年被 WHO 的国际癌症研究机构 IARC 列为人类胃癌 I 类致癌原，Hp 感染是肠型胃癌（在中国发病率高于弥漫性胃癌，是主要的胃癌类型）的必要不充分条件，在遗传因素和环境因素的共同作用下导致胃癌的发生。**因此 Hp 感染的检测成为胃癌筛查流程中必要的筛查方法之一。**

图 21：幽门螺旋杆菌检测是胃癌筛查环节的重要部分



数据来源：《中国早期胃癌筛查流程专家共识意见（草案）2017 版》，东吴证券研究所

幽门螺旋杆菌的检测方法主要包括血清测试、C13/C14 呼气法和粪便抗原测试，其中 C13/C14 法是检测幽门螺旋杆菌的金标准，而粪便抗原测试如果使用 POCT 的胶体金法，可居家检测且可较快出结果。

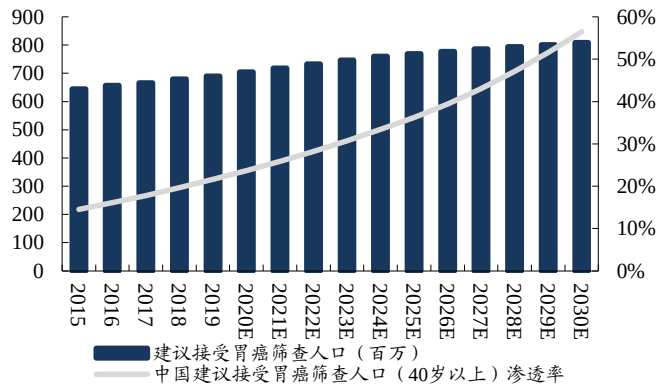
表 7：不同幽门螺旋杆菌测试方法比较

	粪便测试（SAT）	血清测试	尿素呼气测试（UBT）	
	粪便抗原测试（SAT）	抗体测试	C14	C13
优势	非侵入性 较免疫层析检测可靠 价格较低 设备需求比 UBT 少	非侵入性 准确度不受溃疡出血、萎缩性胃炎以及使用质子泵抑制剂或抗生素影响 假阴性结果较少	金标准 非侵入性 高准确度及可复制 较 C13 便宜	金标准 非侵入性 高准确度及可复制 免受辐射影响
劣势	受多因素影响 受样本保存影响	较 SAT 或 UBT 昂贵 测试结果等候时间较长	受多因素影响 受辐射影响，但辐射性相对较低 不适合孕妇或哺乳妇女	受多因素影响 较 C14 昂贵 设备需求较 C14 多

数据来源：诺辉健康招股书，东吴证券研究所

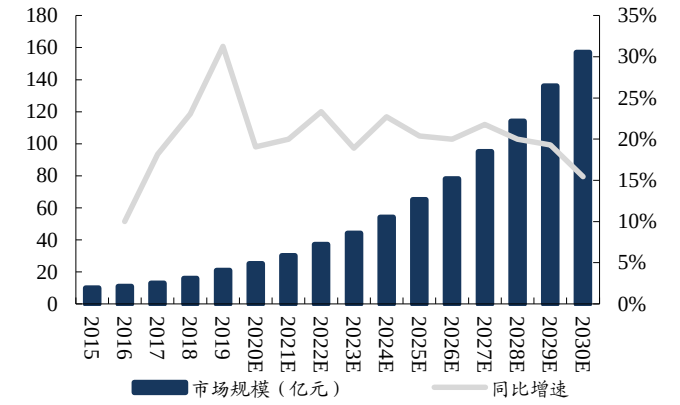
中国抗癌协会发布的《中国早期胃癌筛查流程专家共识意见（草案）2017 版》建议 40 岁以上人群定期接受胃癌筛查，2019 年上述人群达到 6.9 亿人，同时根据 Frost & Sullivan 预测 2030 年适用胃癌筛查人群将进一步增加至 8.1 亿人。在渗透率方面，居民对幽门螺旋杆菌检查的认识不断提高。根据 Frost & Sullivan，中国胃癌高危人群筛查渗透率由 2015 年的 14.5%提升至 2019 年的 21.6%，且预计 2030 年渗透率将进一步提升至 56.5%。由此，根据 Frost & Sullivan，以胃癌筛查 IVD 产品出厂价口径测算，我国胃癌早筛市场 2019 年市场规模约为 21 亿元，至 2030 年可增长至 157 亿元，CAGR 达 20.3%。

图 22：中国建议接受结胃癌筛查人口与筛查渗透率



数据来源：Frost & Sullivan，东吴证券研究所

图 23：中国胃癌筛查市场规模（IVD 出厂价）及增速



数据来源：Frost & Sullivan，东吴证券研究所

2.1.4. 肺癌：临床需求极高，未来筛查前景广阔

肺癌是我国死亡率最高的癌种。根据 IARC 数据，2020 年中国肺癌新增病例 81.6 万人、死亡人数 71.5 万人，死亡数几乎是第二名肝癌（39.1 万人）的两倍。肺癌的高死亡率除了源于其高发病率外，还在于肺癌易转移，且早期没有特异性症状。早期肺癌的 5 年生存率在 70%以上，而对于晚期肺癌五年生存率低于 10%，早期肺癌可以通过多学科综合治疗实现较好预后，甚至达到治愈目的，因此对高危人群的肺癌筛查研究一直在进行。

根据 2020 年 CSCO《非小细胞肺癌诊疗指南》，肺癌高危人群指 55-74 岁，吸烟≥30 包/年，仍在吸烟或戒烟＜15 年（I 类证据）；及年龄≥50 岁，吸烟≥20 包/年，并且至少具备下列危险因素之一：氡气暴露史、职业暴露史、恶性肿瘤病史、一级亲属肺癌家族史、慢性阻塞性肺气肿或肺纤维化病史。指南推荐对高危人群进行低剂量螺旋 CT（LDCT）筛查，不建议通过胸部 X 片进行筛查，利用胸部增强 CT 和 PET/CT 进行肺癌诊断。

表 8：CSCO 指南中肺癌的筛查、诊断与分期方法

目的	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
筛查	高危人群低剂量螺旋 CT		
诊断	胸部增强 CT	PET/CT	
影像分期	胸部增强 CT、头部增强 MRI 或增强 CT、颈部/锁骨上淋巴结 B 超或 CT、上腹部增强 CT 或 B 超、全身骨扫描	PET/CT	
获取组织或细胞学技术	纤维支气管镜、EBUS/EUS，经皮穿刺，淋巴结或浅表肿物活检，体腔积液细胞学检查	电磁导航支气管镜、胸腔镜、纵隔镜	痰细胞学

数据来源：《CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南（2020 版）》，东吴证券研究所

根据泛生子招股书，据 Frost & Sullivan 估计，2023 年我国由 CSCO 定义的肺癌高风险人群将达到 9580 万人，对应潜在肺癌潜在筛查市场空间 57 亿美元。考虑到低剂量螺旋 CT 患者依从性较好，短期内液体活检与分子诊断方法更有可能作为辅助诊断参与肺癌筛查。但由于肺癌筛查较高的临床需求，我们认为肺癌筛查市场未来将受益技术进步，逐步扩大规模。

2.1.5. 乳腺癌：患病率高，筛查市场空间较大

乳腺癌是全球发病率最高的癌种，根据 IARC 数据，2020 年全球乳腺癌新增人数达 226 万人，取代肺癌（220 万）成为全球第一大癌症。中国 2020 年乳腺癌发病人数为 41.6 万人，死亡达 11.7 万人，是发病率前三和死亡病例前十的癌种。

乳腺癌的筛查包括双侧乳腺 X 线摄片（钼靶）、超声、乳腺磁共振、空心针穿刺等。由于乳腺癌的高发性，且根据 CSCO 乳腺癌诊疗指南及药智咨询，20-80 岁不同年龄段的女性均推荐进行不同方法的乳腺癌筛查。我们参考第六次人口普查的女性年龄结构数据，和各筛查方法的对应检测价格（参考重庆仁爱医院收费），假设各年龄段女性筛查人数、渗透率、价格，综合计算得到 2030 年中国乳腺癌早筛潜在终端市场空间达 514.96 亿元。考虑出厂价与终端价折扣，我们估计中国乳腺癌筛查出厂端市场规模远期（2030 年）可达 250 亿元左右。

表 9：乳腺癌筛查终端市场空间测算（2030 年）

	人数（亿人）	早筛项目	频率（次/年）	费用（元）	渗透率	市场空间（亿元）
20 岁以下	1.5	/				
20-29 岁	1.14	体格检查	0.3	38	10%	1.30
30-39 岁	1.05	B 超检查	1	198	15%	31.19

40-54 岁	1.51	B 超检查+钼靶	1	398	20%	120.20
55-59 岁	0.4	B 超检查+钼靶	1	398	30%	47.76
60-64 岁	0.29	B 超检查+钼靶	2	398	40%	92.34
65-69 岁	0.2	B 超检查+钼靶+磁共振	2	898	50%	179.6
70-74 岁	0.17	B 超检查+钼靶	1	398	40%	27.06
75-79 岁	0.13	B 超检查+钼靶	1	398	30%	15.52
80 岁以上	0.12	/				
合计	6.51					514.96

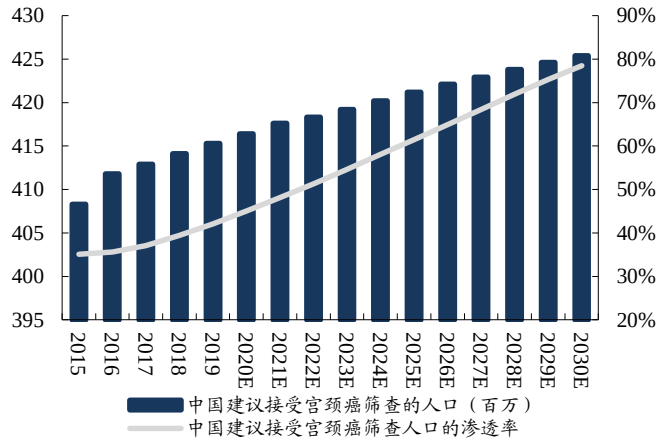
数据来源：药智咨询，东吴证券研究所

2.1.6. 宫颈癌：HPV 病毒检测简单有效，受益政府筛查渗透率快速提升

宫颈癌是发病率、死亡率较高的女性恶性肿瘤，其具有长肿瘤发展周期、明确的癌前病变阶段及沉重的治疗负担等特点。若宫颈癌于早期阶段发现，则能预防或治愈。一旦子宫颈出现宫颈癌前病变（宫颈上皮内瘤样病变 CIN），如长期存留在子宫颈内，则可能发展为宫颈癌。根据 Globocan 数据，中国宫颈癌癌前病变阶段、原位阶段、局部阶段和远端转移阶段的五年生存率分别为 100%、84.6%、40.1%和 12.9%。同时根据 Frost & Sullivan，2019 年中国宫颈癌发病 11.71 万例，死亡 4.89 万例，宫颈癌筛查必要性强。

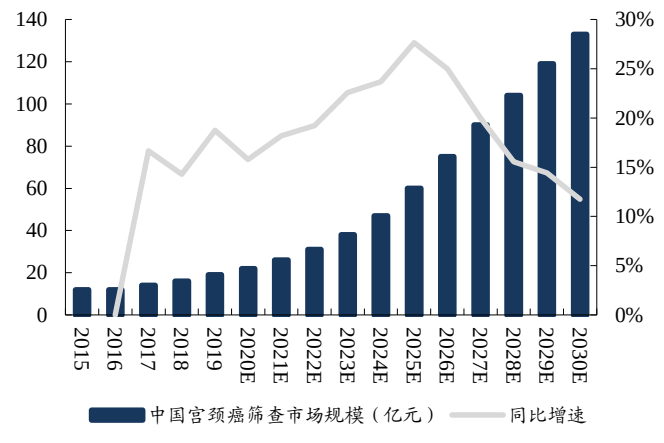
根据中华预防医学会，建议年龄介于 25-65 岁的女性为宫颈癌筛查人口。该建议筛查人口已由 2015 年的 4.08 亿人增加至 2019 年的 4.15 亿人，同时根据 Frost & Sullivan，预计建议筛查人口 2030 年将增加至 4.25 亿人。渗透率方面，宫颈癌受益政府两癌筛查行动的推进，渗透率不断提高，已由 2015 年的 35.1%提升至 2019 年的 42.1%，且据 Frost & Sullivan 估计 2030 年筛查渗透率将攀升至 78.5%。Frost & Sullivan 由此计算中国宫颈癌市场 2019 年市场规模约为 19 亿元，至 2030 年可攀升至 133 亿元，CAGR 达 19.3%。

图 24：中国建议接受宫颈癌筛查人口与筛查渗透率



数据来源：Frost & Sullivan，东吴证券研究所

图 25：中国宫颈癌筛查市场规模及增速



数据来源：Frost & Sullivan，东吴证券研究所

绝大部分宫颈癌的患病由 HPV 感染引起，病因较为明确，因此 HPV 检测可视为宫颈癌筛查的最有效手段。HPV 是一组包括 100 多种类型的病毒，其中 14 种为高风险类别并可导致宫颈癌。根据国家疾病预防中心发布的《宫颈癌诊疗规范》，目前中国市场

有超 80 项 HPV 测试，包括宫颈基液细胞学测试、宫颈刮片、分子标记测试等，其中宫颈基液细胞学测试和宫颈刮片是HPV检测的金标准,但由于侵入性和出于隐私的考虑，依从性有待提高。我们认为，以液体活检和分子诊断方法检测 HPV 病毒可保护用户隐私，提供更好的用户体验，是未来 HPV 检测的趋势。

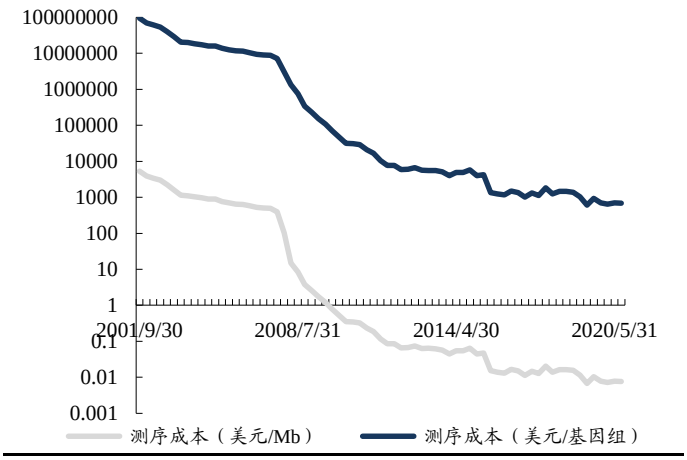
2.2. 泛癌：NGS 测序大展身手，未来可及性有望提升

相较于单癌，泛癌早筛需要对多靶点进行测序，以发现基因突变或甲基化位点，此时 NGS 法较 PCR 有较大优势。主要原因为 NGS 具有通量高且能对未知序列和突变进行测序的优点。

根据燃石医学招股书，泛癌筛查针对年龄为 50-75 岁高危人群，2030 年中国上述人群预计将有 5.22 亿人，假设筛查检测成本 1400 美元，且有能力负担这一检测成本的人群（年收入 7 万美元以上的家庭所占人口比）占比为 3.9%，**则 2030 年中国潜在泛癌筛查市场规模为 289 亿美元。**

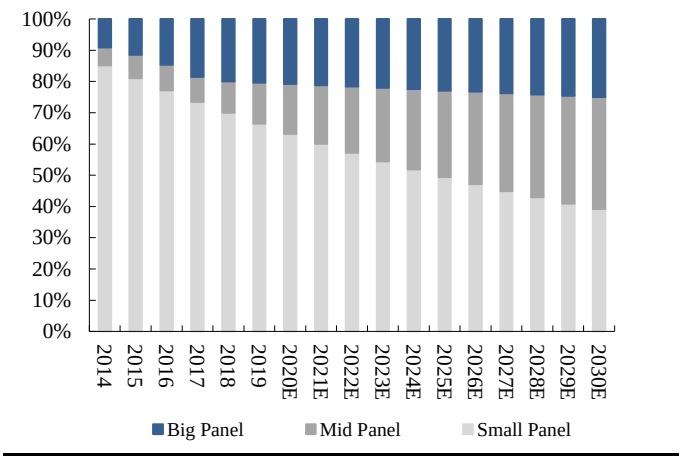
我们认为，如果考虑测序成本的持续降低，则泛癌筛查渗透率有望进一步提高。从历史数据看自 2003 年 4 月人类基因组计划宣布完成以来，基因测序成本以超摩尔定律的速度飞速降低，尤其在 2005 年 NGS 技术引入后，测序成本呈加速下降趋势。根据 NHGRI 数据，基因组与每 Mb 基因测序成本分别由 2001 年 9 月的 9526 万美元和 5292 美元降低至 2011 年的 10 月的 7743 美元和 0.09 美元，再降低至 2020 年 8 月的 689 美元和 0.008 美元。目前泛癌早筛的产品成本仍有一大部分在测序，未来若测序成本持续下降，则基于 NGS 法大 Panel 基因检测的技术有望得到更广泛应用，同时早筛可及性将大幅提高。由于肿瘤发生机制的复杂性和肿瘤异质性，其调控往往不是单一基因或少数几个基因决定的，我们认为大 Panel 基因检测为全面高性能的早期泛癌种检测提供更多可能，将促进泛癌早筛市场的发展。

图 26：基因测序成本以指数级速度下降



数据来源：NHGRI，东吴证券研究所

图 27：肿瘤治疗中 NGS 大 Panel 占比不断提升



数据来源：燃石医学招股书，东吴证券研究所

3. 技术+临床投入+商业化路径构建早筛企业护城河

肿瘤早筛是高壁垒行业，尤其对基于液体活检技术的肿瘤早筛产品，在技术平台、临床试验投入、商业化路径上均存在挑战。然而液体活检技术受益持续技术进步、相对的无创性及丰富的可检测标志物成为当下最具潜力的早筛技术路径，使得机遇并存。

3.1. 液体活检兴起，技术发展不断突破

液体活检指通过对血液样品等非固体生物组织的采集，检测生物标志物，进而对全身进行肿瘤分析。目前液体活检针对的生物标志物可以分为三类：1.血液中完整的细胞，即循环肿瘤细胞（CTC）；2.收集由肿瘤细胞释放的外泌体（EV）；3.分析游离的肿瘤 DNA 或 RNA，如循环肿瘤 DNA（ctDNA）、循环无细胞 RNA（cfRNA）、miRNA 等。单从组成与可提取信息的丰富程度看，由组织到细胞再到 DNA、RNA，包含的物质与信息越来越少，但根据 Nature Genetics 所发表文献综述，所有液体活检方法均有应用于肿瘤早筛的潜力，其中 ctDNA 和外泌体学术研究相对更多。目前 FDA 批准的液体活检产品包括强生的 CTC 检测系统 CellSearch、用于结直肠癌血液 ctDNA Septin9 基因甲基化检测产品 Epi proColon 等，而外泌体检测技术发展更晚，2019 年 6 月 Bio-Techne 宣布其针对前列腺癌的 ExoDx 获 FDA 突破性医疗器械认定，为外泌体检测领域的首次突破。**我们认为相较于组织活检和影像学方法，液体活检相对无创、实时,克服了组织检测异质性的问题，同时弥补了部分患者无法手术或穿刺又或因肿瘤位置取样困难，难以进行病理诊断的缺点，一次可检查多种肿瘤的发生，更适合大规模筛查。**

表 10：固体与液体活检样品中分析物的比较

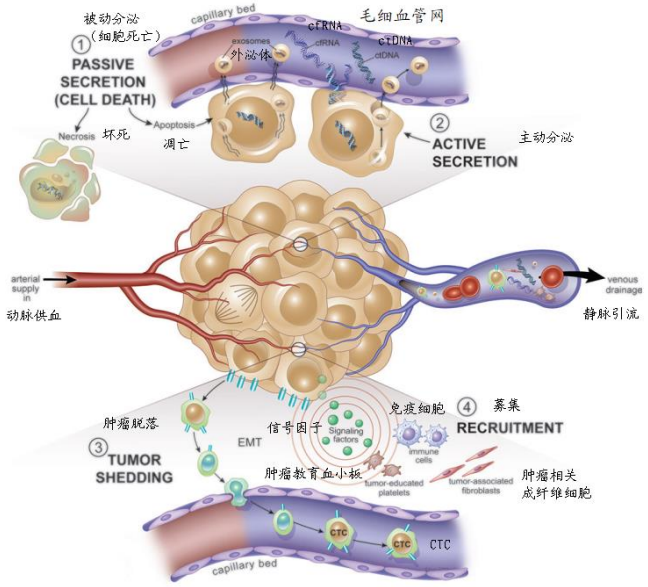
	固体活检	液体活检				
		CTCs	ctDNA	EVs	cfRNA	miRNA
来源						
活细胞	√	√	×	√	未知	未知
凋亡细胞	√	√	√	未知	未知	未知
组成						
DNA	√	√	√	√	×	×
RNA	√	√	×	√	√	√
蛋白质	√	√	×	√	×	×
代谢物	√	√	×	未知	×	×
可提取信息						
突变	√	√	√	√	可能	×
拷贝数改变	√	√	√	√	×	×
表观遗传改变	√	√	√	√	×	×
融合基因	√	√	√	√	可能	×
剪接变体	√	√	×	√	可能	×
单细胞水平信息	√	√	×	×	×	×
功能性分析	√	√	×	×	×	×
精准肿瘤学应用						

预测	√	√	√	√	未知	可能
识别预测标记物	√	√	√	可能	未知	×
分子亚型分类	√	可能	可能	未知	未知	×
追踪克隆演变	×	√	√	未知	×	×
早期发现抗药性机制	×	√	√	可能	未知	×
监测疗效	×	可能	√	可能	未知	未知
早期探测复发和MRD(微小残留病变)	×	可能	√	可能	可能	×
发现早期肿瘤	×	未知	可能	可能	未知	未知
FDA-批准的方法学	众多免疫组化方法（HER2、PDL1等）	转移性疾病中的CTC列举	非小细胞肺癌EGFR、结直肠癌SEPT9	Bio-Techne针对前列腺癌的ExoDx获FDA突破性医疗器械认定	×	×

数据来源：Nature Genetics，东吴证券研究所

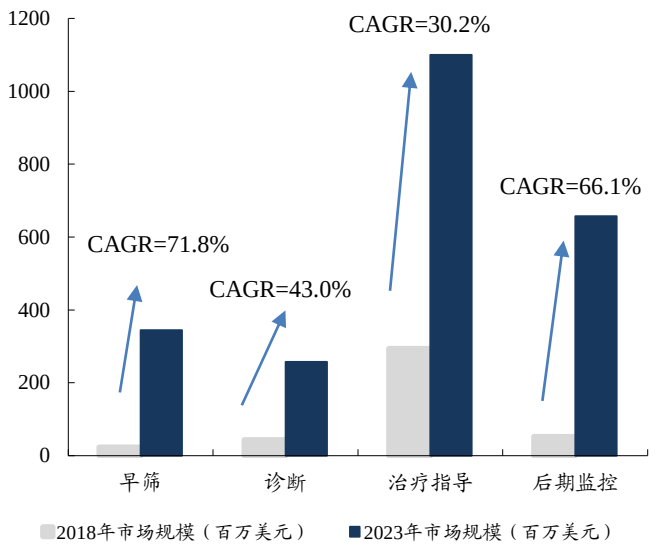
从肿瘤发生与转移机制看，肿瘤细胞通过被动分泌（坏死或凋亡）与主动分泌释放外泌体及ctDNA、cfRNA等进入血液，可在超早期探测到肿瘤信号。而CTC细胞的形成主要在肿瘤转移时，肿瘤上皮细胞通过EMT效应转化为具有间质表型的细胞，粘附能力减弱，失去与基底膜的连接并从原发灶肿瘤上脱落从而进入到血液系统。因此CTC在早期肿瘤中含量较低，即使在肿瘤转移患者中每百毫升全血中也仅有1-10个CTCs，富集难度较大。同时由于ctDNA甲基化能够追溯肿瘤组织来源等临床价值，**我们认为以ctDNA为代表的液体活检技术在肿瘤早筛领域有较大发展潜力。**根据CB Insights数据，在液体活检的所有细分应用领域中，肿瘤早筛是增速最快的，预计2023年市场规模达到3.44亿美元，复合增速71.8%。

图28：肿瘤转移与血液中的肿瘤成分



数据来源：Radiology杂志(2020)，东吴证券研究所

图29：早筛在液体活检细分应用领域中增速最快

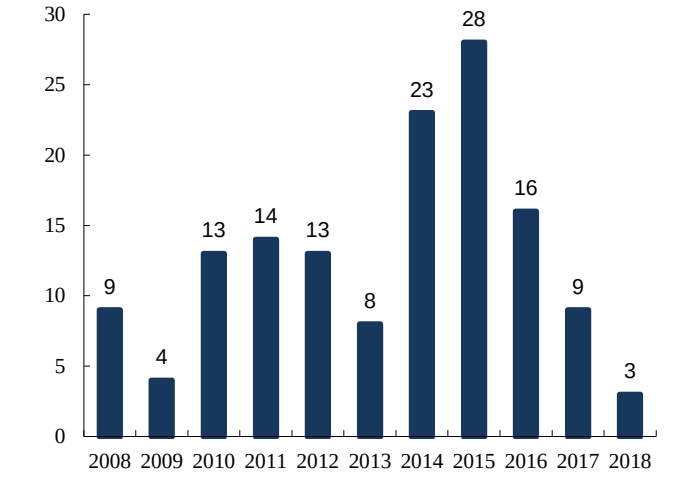


数据来源：CB Insights，东吴证券研究所

根据头豹研究院数据，截止2018年底中国已有157家企业布局液体活检领域，其

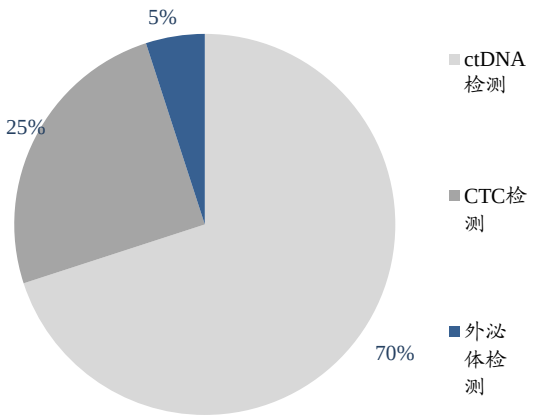
中 70%的企业在 ctDNA 领域布局，25%布局 CTC 领域，而其他细分领域企业较少。从新增企业数量看，2015 年后液体活检领域新增企业数量逐渐减少，行业创业潮逐渐褪去，竞争格局与行业资源向着拥有技术与资金实力的企业倾斜。

图 30：中国液体活检行业新增企业数量（家）



数据来源：头豹研究院，东吴证券研究所

图 31：中国液体活检行业细分领域企业占比（2018）



数据来源：头豹研究院，东吴证券研究所

产业链方面，液体活检上游是测序仪器与 IVD 试剂，其中 ctDNA 检测上游 PCR 仪器多为开放平台，NGS 测序仪则为 illumina、赛默飞、罗氏等少数几家外资垄断，国产代表性基因测序公司包括华大基因、达安基因等；中游是以鹍远基因、燃石医学等为代表的检测服务和生信服务供应商，行业标准尚未统一；下游则是医院、体检机构、C 端客户，大部分市场仍缺乏有效的市场教育。**从当前行业发展阶段看，以液体活检进行肿瘤早筛正处于由起步迈向大规模商业化应用的前夕，在这一过程中行业高壁垒和企业护城河的构建是决定未来市场竞争格局的关键。**

表 11：中国代表性液体活检公司概览

企业名称	产品概况		疾病领域	优势简析
	核心产品归类	核心技术		
艾德生物	ctDNA	NGS、FISH	非小细胞肺癌、肺癌、结直肠癌、黑色素瘤等	多基因位点联合检测
益善生物	CTC	NGS、ISET 滤膜富集、FISH 技术检测	肺癌、结直肠癌、乳腺癌以及胃等肠道间质瘤等	液相芯片检测平台自主研发的靶标检测技术
贝瑞基因	ctDNA	cSMART DNA 富集检测技术	卵巢癌、乳腺癌、肝癌等	基因测序数据库
鹍远基因	ctDNA	NGS 检测、甲基化分析检测	肺癌、消化道肿瘤、结直肠癌等	基因测序数据库
燃石医学	ctDNA	NGS、甲基化分析检测	泛甲状腺癌、肺癌、胃肠道肿瘤、前列腺癌、乳腺癌、淋巴瘤等	多基因位点联合检测
海普洛斯	ctDNA	NGS、ddPCR	实体肿瘤、肺癌、胃癌、消化肿瘤及乳腺癌	基因测序数据库

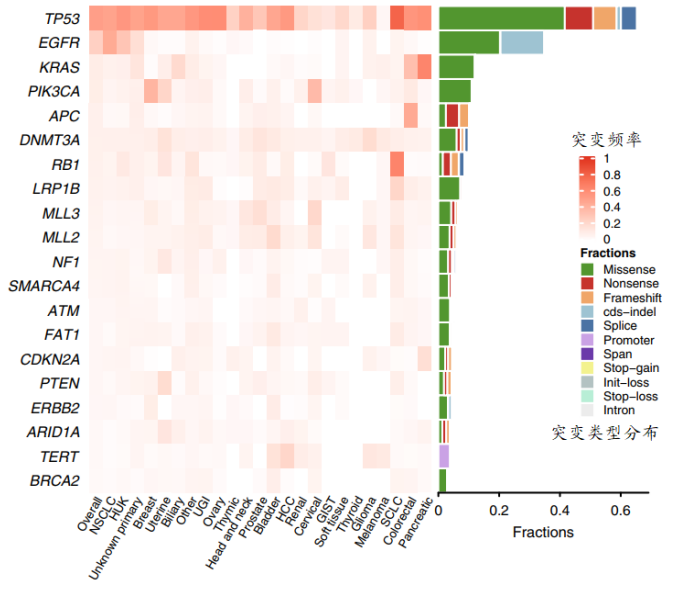
莱尔生物	CTC	免疫磁珠负向富集法、FISH 检测技术	肺癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鼻咽癌、膀胱癌等	POCT 技术赋能
诺辉健康	ctDNA	Fit-DNA	肺癌、肝癌、胃癌、肠癌、乳腺癌和宫颈癌等	打造针对高发癌症的居家早筛产品
泛生子	ctDNA	NGS、基因组学	肝癌、肺癌、消化道癌等	测序平台、癌症测序数据解读技术平台

数据来源：头豹研究院，东吴证券研究所

3.1.1. ctDNA 基因突变检测：信号放大是痛点，已知突变检测 PCR 足以胜任

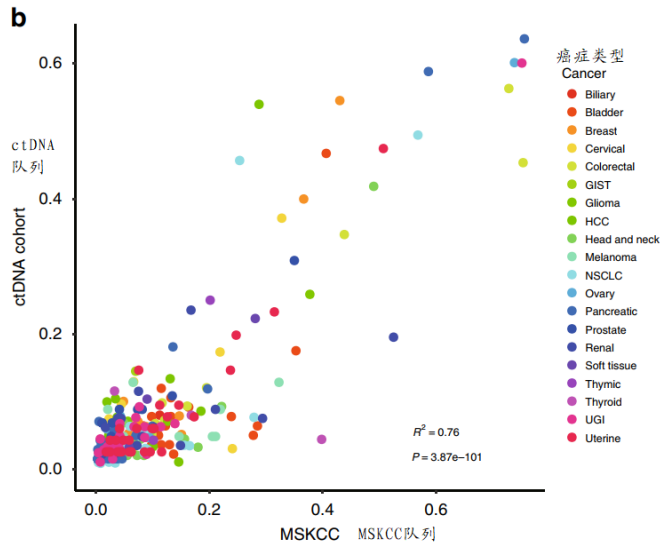
为了追踪肿瘤，需要区别 ctDNA 与正常 cfDNA 的区别，目前主要通过基因突变、甲基化修饰状态、拷贝数异常，以及核小体站位等作为区分依据。基因突变是造成癌症的根本原因之一，因此也是最先遭到检测分析锁定的对象。根据 Nature Communications 文献数据，非小细胞肺癌中 EGFR（44.2%）突变，小细胞肺癌的 RB1（63.4%）突变，结直肠癌中的 APC（44.4％），KRAS（33.8％）和 PIK3CA（11.2％）突变均显示了利用 ctDNA 突变进行肿瘤筛查的潜力，ctDNA 突变也被证明与组织活检检测到的驱动基因频率有强相关关系。

图 32：各癌症中最常见的 20 种基因突变



数据来源：Nature Communications，东吴证券研究所

图 33：ctDNA 与组织活检队列驱动基因突变频率强相关

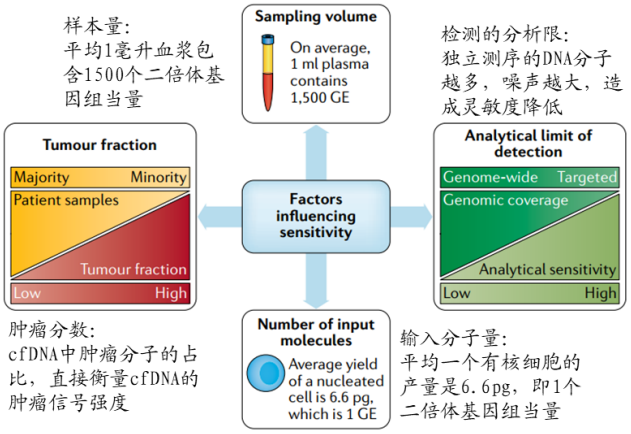


数据来源：Nature Communications，东吴证券研究所

然而以 ctDNA 突变检测进行肿瘤早筛的主要难度在于灵敏度难以提高。首先血液中 ctDNA 的丰度较低，10ml 全血平均包含 4ml 血浆，6000GE。根据 Nature Genetics 数据，以 VAF（变异等位基因频率）识别肿瘤信号检测检测灵敏度极限为 0.01%（即能够检测 12000 个拷贝中的一个 DNA 片段）。而血液中 ctDNA 的含量与肿瘤大小有关，尽管可以通过近处取样（如采集粪便检测结直肠癌脱落标志物）增加 ctDNA 浓度，但无技术突破或有效测序降噪手段的情况下，ctDNA 特有标记将淹没在噪声中，一般情况下（采

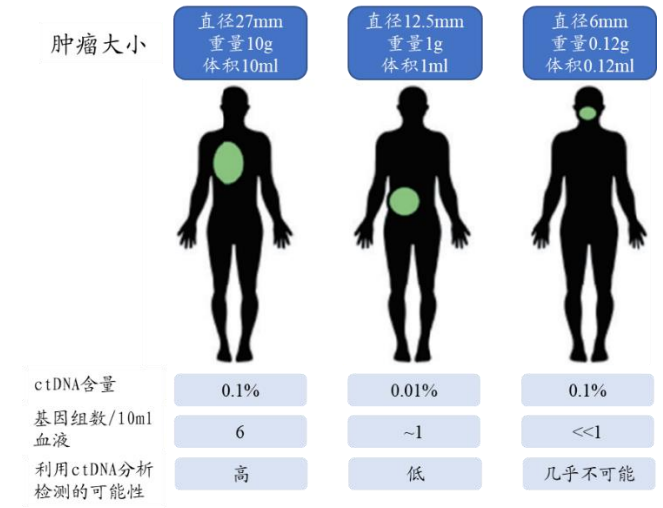
集血液）对直径 12.5mm（重量 1g）以下的肿瘤难以识别。同时由于 ctDNA 高度碎片化，半衰期短，且 ctDNA 含量在不同人间差异很大，**因此需极好的富集及测序深度才能有效捕捉基因突变相关的早期癌症信号。**

图 34：影响血浆 cfDNA 检测灵敏度的因素



数据来源：Nature Genetics，东吴证券研究所

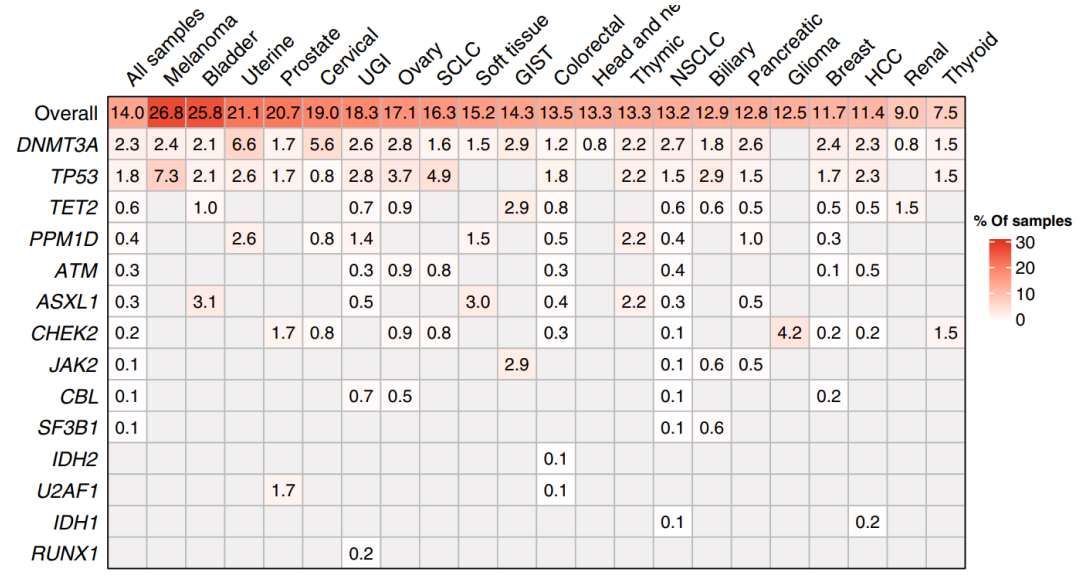
图 35：肿瘤大小与利用 ctDNA 分析检测的可能性



数据来源：测序中国，东吴证券研究所

此外，利用 ctDNA 突变进行肿瘤早筛的技术挑战还包括克隆性造血与早期癌症的定位。根据 Nature Communications 文献对 12377 名患者的 14972 份外周血样本 cfDNA 检测结果，14%的样本检测出克隆性造血（CH）变异，涉及 15 个突变基因（最常见的是 DNMT3A、TP53 和 TET2），而黑色素瘤、膀胱癌、子宫癌和前列腺癌发生 CH 变异的频率大于 20%。同时 CH 变异频率随年龄增加而升高，为 ctDNA 突变的识别造成障碍。

图 36：常见癌症 cfDNA 样本中各基因克隆性造血造成的突变频率



数据来源：Nature Communications，东吴证券研究所

测序方面，对 ctDNA 的测序技术主要包括 PCR 与 NGS 法，BEAMing 法、ARMS-PCR 与 Tam-Seq 等则是在 PCR 与 NGS 技术的基础上进行改进。**当前对单癌种的检测往往只需要测定部分靶点的已知基因突变，此时 PCR 由于检测时间短、成本低、灵敏度高等优点足以胜任。**NGS 法的优势主要在于高通量，可对未知序列进行测序，但成本相对较高，在未来识别未知基因突变上或更具优势。

表 12：ctDNA 检测方法（部分）对比

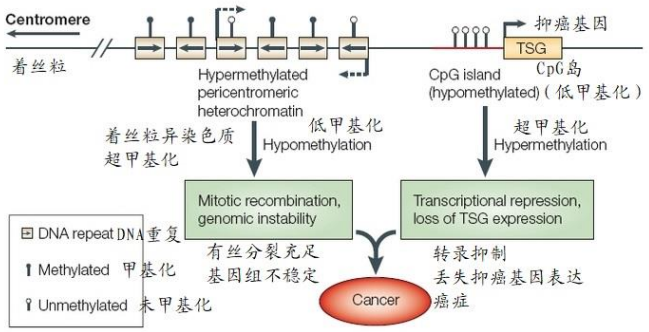
检测方式	检测原理	优点	缺点
dPCR	将样本切分后分配到含有不同目标分子的反应单元，在每个反应单元中分别对目标分子进行 PCR 扩增，在扩增结束后对每个反应单元的荧光信号进行采集，计算靶分子的起始拷贝数或浓度	灵敏度高 适合检测血液中微量的 DNA 成本低，使用广泛	低通量 无法检测未知突变
BEAMing	结合 dPCR 与流式技术，通过磁珠克隆 DNA，利用特异性 PCR 引物扩增目标突变区后，与磁珠混合进行油包水单分子扩增反应。在反乳化作用后，利用荧光探针结合磁珠上的 PCR 产物，发出红色或绿色荧光。使用流式细胞仪分析磁珠颜色来确定突变情况	灵敏度高	低通量 无法检测未知突变
ARMS-PCR	在已知点突变设计 3 条引物，根据其 3'端碱基分别与突变和正常的模板碱基互补的情况，区分突变模板与正常模板	已用于多种疾病的点突变的检测 准确率高 成本低	低通量 无法检测未知突变
Tam-Seq	设计特异性引物对目标区域进行循环预扩增，产生大小 200bp 以下末端重叠覆盖整个区域的扩增子（预扩增），接着通过单重 PCR 选择性扩增带突变的扩增子区（标签扩增），从而排除非特异性产物，最后在回收的产物上加接头和特异性条形码，进一步通过单端测序得到最终结果	测序通量高、测序时间和成本显著降低	存在一定假阳性
NGS	采集静脉血后即对全身的肿瘤基因信息进行精确测定	高通量 能够检测未知序列	全外显子组测序成本太高，较难在疾病市场推广

数据来源：头豹研究院，东吴证券研究所

3.1.2. ctDNA 甲基化测序：最具潜力的液体活检技术路径，商业化值得期待

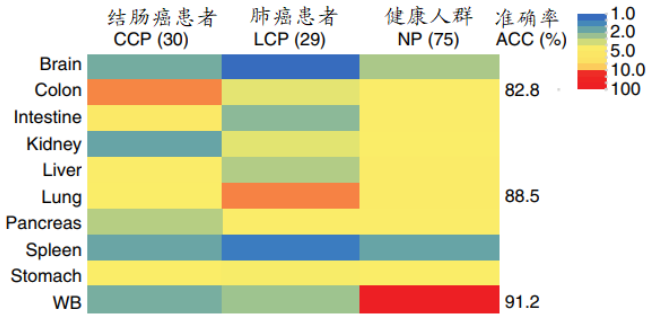
DNA 的甲基化是一种表观调控修饰，可以在不改变碱基序列的情况下参与调控蛋白质的合成。这主要是由于 CpG 岛的超甲基化改变了 DNA 区域构象，影响蛋白与 DNA 的相互作用从而影响转录效率，而启动子区域的甲基化会使基因表达沉默。与 ctDNA 特定位点突变的模式相比，癌症中 ctDNA 的甲基化往往发生在数以千计的 CpG 位点，更易探测和评估。同时根据张鹏教授（鹍远基因创始人之一）于 2017 年发表在 Nature Genetics 上的研究，甲基化模式可反映特定癌症的表观遗传起源，并被用于揭示未知原发性癌症的起源组织。**因此 ctDNA 甲基化的检测在灵敏度和定位癌症位置两方面均强于对基因突变的检测。**

图 37：DNA 甲基化与癌症发生



数据来源：Nature 官网，东吴证券研究所

图 38：ctDNA 甲基化方法成功识别结肠癌与肺癌位置



数据来源：Nature Genetics，东吴证券研究所

传统的 DNA 甲基化测序其一是通过甲基化 DNA 结合蛋白（MBD）或甲基化抗体（MeDIP）进行捕获测序以获得全基因组内 100-1000bp 分辨率的甲基化信号，然而无法获得单碱基分辨率信号；其二简化基因组甲基化测序（RRBS）利用限制性内切酶富集 CpG 区域可获得部分基因组单碱基分辨率信号；全基因组甲基化测序（WGBS）则利用亚硫酸氢盐（BS）将非甲基化的 C 转为 U，之后通过简单地测序即可获得甲基化修饰信号。尽管 WGBS 兼顾了全基因组测序和获取单碱基信号的优点，但 BS 转化属于极端环境，对 DNA 损伤极高，易出现单双链混合、缺刻、缺口损伤等现象，可造成约 90%的 DNA 模板丢失，因此其建库起始量很高，且有效数据量低（为获得 30X 的测序深度需高达 230Gb 左右的测序数据量，冗余率过半）。尽管后续通过一系列引物设计、建库优化等方法可对 WGBS 测序进行优化，但应用于临床仍有较大缺陷。

考虑 ctDNA 甲基化标志物的验证技术手段，目前一方面甲基化检测在靶向捕获技术进步的推动下在靶向测序平台（PCR 与杂交捕获）已实现较好的商业化，另一方面针对甲基化的 BS-free 测序技术正逐步实现突破。**我们认为甲基化检测的靶标选择、测序技术等仍是癌症早筛企业的壁垒之一，未来技术突破有望提升测序准确度，更精准识别甲基化信号。**

表 13：甲基化测序方法对比

	WGBS	SureSelect Methyl-Seq (Agilent)	SeqCap Epi CpGiant (Mimblegen)	RRBS
测序区域	全基因组需要至少 1b reads	可选择设计	可选择设计	基于 Mspl 酶切设计
基因组覆盖度	非常高（2800 万 CpGs)	84Mb 设计产品覆盖约 370 万 CpGs	84Mb 设计产品覆盖约 550 万 CpGs	最低（8-10%CpGs）
CGI 覆盖度	中等	高	高	高
单样本成本	最贵（50×，US$5~7000)	+捕获成本(two/lane)	+捕获成本(4 样本/lane)	最便宜（4 样本/lane，单样本成本 US$400-500）
分辨率	单碱基；定量	单碱基；定量	单碱基；定量	单碱基；定量

测序信息	最全面，包括甲基化和非甲基化	大部分在 CGI，Shores，promoters 和已知 DMRS	大部分在 CGI，Shores，promoters 和已知 DMRS	CpG 富集区域如 CGI 和 promoters

数据来源：测序中国，东吴证券研究所

从当前已商业化基于 DNA 甲基化生物标志物的产品看，部分甲基化靶点如 SEPT9、MGMT 等已成为明星靶点。如 FDA 批准 Epigenomics 公司的结直肠癌早筛产品 Epi proColon 后，国内 NMPA 随后批准了博尔诚（引进 Epigenomics 专利）、为真生物、透景生命的 SEPT9 甲基化检测试剂盒，但均为辅助诊断用途。韩国 Genomictree 公司适用于结直肠癌，检测 SDC2 甲基化的产品 EarlyTect 于 2014 年获 KFDA 批准后，国内康立明生物、艾德生物的 SDC2 甲基化检测也随后获 NMPA 批准（同样为辅助诊断用途）。**由此可见，当前海外已获批靶点的甲基化检测产品国内较易获证并推动商业化，但单靶点的甲基化检测产品较难获批早筛用途，而仅作为金标准检查的辅助诊断手段。**

表 14：部分已商业化的基于 DNA 甲基化生物标志物的产品

	指示	肿瘤中超甲基化	与基因表达相关	启动子区域	CpG 岛	临床指南	FDA 批准
ConfirmMDx							
GSTP1	前列腺癌诊断与预后	√	√	√	√	√	×
APC		√	×	×	×		
RASSF1		√	×	√	√		
Cologuard							
NDRG4	结直肠癌早筛	√	√	√	√	√	√
BMP3		√	√	√	√		
Epi proColon							
SEPT9	结直肠癌早筛	√	×	×	√	√	√
Epi proLung							
SHOX2	肺癌早筛	√	√	×	√	×	×
AssureMDx							
TWIST1	血尿患者膀胱癌风险评估	√	√	√	√	×	×
OTX1		√	√	×	√		
ONECUT2		√	√	×	√		
PredictMDx							
MGMT	预测胶质母细胞瘤对替莫唑胺的反应	不适用	√	√	√	√	×
Colvera							
BCAT1	结直肠癌复发的早期检测	√	√	√	√	×	×
IKZF1		√	√	√	√		

数据来源：Nature Reviews Clinical Oncology，东吴证券研究所

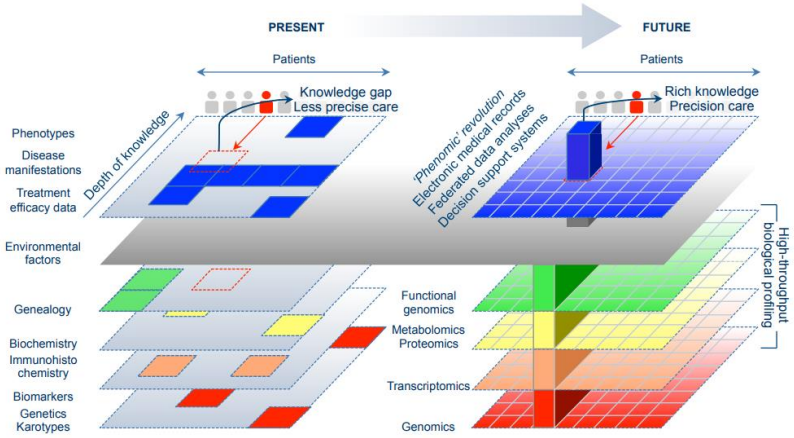
3.1.3. 多组学+机器学习：大 Panel、大数据，未来早筛的发展趋势

由于癌症发病机制的复杂性和肿瘤的异质性等特点，单一基因或指标很难检测到早期肿瘤的发生。多组学研究即探究生物系统中多种物质之间相互作用的方法，包括基因

组学、表观基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等在肿瘤早筛领域具有较大发展潜力。随着高通量测序技术的发展，组学研究不断深入，能够同时分析的肿瘤信号分子越来越全面，有望提升筛查的灵敏度与特异性。

尽管基于血液的液体活检可以囊括更多信息，但其同样包含了众多肿瘤无关的生物信息（噪声）由炎症或其他疾病产生。通过降噪处理提高信噪比成为多组学方法的主要挑战，需要生物信息学、统计学、信息科学等多学科技术的交叉对数据进行解读。当前已有众多肿瘤早筛在研产品应用了多组学和机器学习的方法，如 Grail 利用 NGS 测序+AI 的方法，对大 panel 的基因甲基化信息进行解读。未来，更多生物信息学方法有望在肿瘤筛查领域大放异彩。

图 39：基于多组学的大数据信息帮助实现精准诊疗

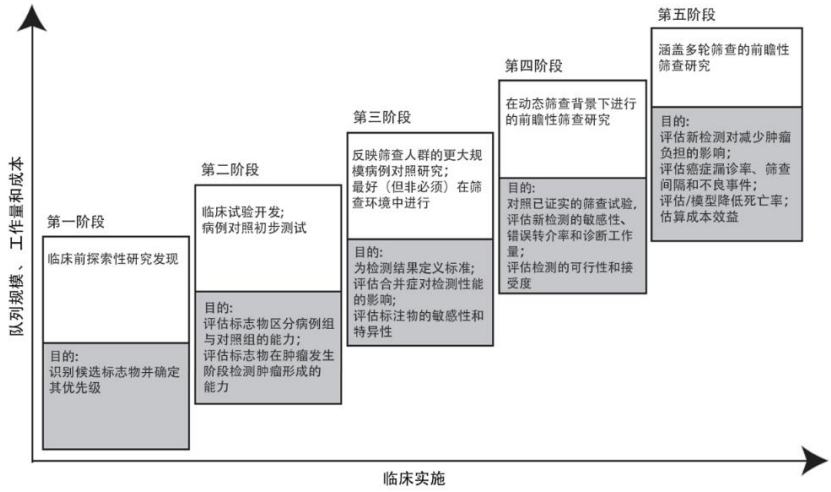


数据来源：Australian Family Physician，东吴证券研究所

3.2. 大规模前瞻性试验是获取早筛 IVD 产品注册证的必要途径

肿瘤早筛产品的开发基本要经历四个阶段，即实验技术的构建、回顾建模、前瞻验证和产业落地。其中前瞻验证涉及早筛产品阶段性的临床实施，多中心、大规模的前瞻性临床研究是十分必要的。在这一过程中每一阶段所涉及的人群队列、资源投入往往也在逐级增加。一般而言，早筛产品的前瞻性验证临床试验成本较高，为获得统计学意义入组人数在需在千人到万人，花费 3-5 年以上时间，期间多次随访，需要总计数亿人民币以上的资金投入。**因此，大规模前瞻性临床试验也是早筛产品开发的主要壁垒之一。**

图 40：用于筛查目的的生物标志物开发临床实施阶段



数据来源：测序中国，东吴证券研究所

我们认为，大规模前瞻性试验在早筛产品开发及注册证获取中是极其关键的。首先，从循证医学的角度出发，前瞻性研究的证据力度强于回顾性研究。根据医学顶刊 Circulation 杂志上发表文献《Evaluating the Evidence, Is There a Hierarchy》，临床试验证据力度最高的是 RCT（随机对照试验），其次即为前瞻性队列研究。前瞻性队列研究试验设计针对特定研究领域，发生在临床招募前，因此可跟踪患者详细的基线信息。而回顾性研究针对已经存在的队列信息，不能保证获取数据的准确度，后续跟踪也较为困难。

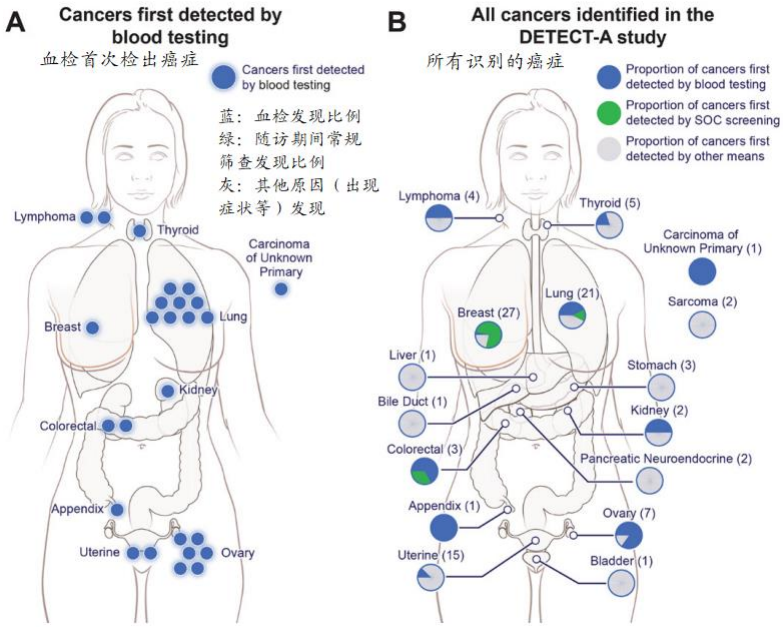
表 15：临床研究设计的优缺点及证据力度层级

证据力度	研究设计	优势	缺陷
强	RCT	内部有效性	很多情形下无法应用
		控制干扰	外部有效性需严格的招募标准，存在志愿者偏倚
		控制终点	成本高、耗时长
	前瞻性队列研究	建立事件顺序	需要大样本量、成本高、耗时长
		可以评估多种结局	对罕见结局不适用
		控制对象选择，且可以控制变量和终点	存在混杂因素风险
	回顾性队列研究	保持事件顺序	仍然需要大样本量，且罕见结局依然难以研究
		研究多种结局	对研究对象选择控制较少
		相较前瞻性试验成本低且耗时短	存在混杂因素风险
	病例对照研究	罕见结局研究有效	极高的混杂因素风险，存在幸存者偏倚和回忆偏倚
		规模小、耗时短、成本低	不能建立暴露和结局间的临时序列
		可以研究多种暴露	限于单一结局，不能评估发病率/患病率
	横截面研究	可研究多结局和暴露	不能建立暴露和结局间的临时序列
		耗时短	对罕见预测因素和结局更不可行
		能提供某一结局的发生率	极高的混杂因素风险，存在幸存者偏倚和回忆偏倚
	病例系列	方便	比较组的缺乏明显限制了因果性
弱		低成本	无法确定风险、发病率、患病率

数据来源：Circulation 杂志，东吴证券研究所

在数据结果上，回顾性与前瞻性的验证数据也不具可比性。回顾性研究的验证过程是基于已有资料和患者数据，因此不可避免地会在建模过程中造成过拟合问题，使得产品性能较前瞻性研究“虚高”。以 Thrive 公司的 CancerSEEK 为例，2018 年 Science 杂志刊登了约翰霍普金斯大学等机构研究人员的 CancerSEEK 研究，对 8 种常见癌症（卵巢癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、食管癌、结直肠癌、肺癌与乳腺癌）进行检测，以循环蛋白水平和 cfDNA 突变作为标志物，对 1005 例非转移性癌症患者的临床数据显示，分类器的灵敏度范围在 69%-98%之间，特异性达 99%。此后，CancerSEEK 对 10006 名无癌症史女性的前瞻性验证研究（DETECT-A）结果发表在 2020 年的 Science 杂志上，然而最终血检的灵敏度仅有 30.2%，特异性为 95.3%，检出的 26 例患者中 17 例处于未转移状态（结合 PET-CT 后检测性能可大幅提升）。

图 41：DETECT-A 前瞻性研究中 CancerSEEK 液体活检的癌症检出率仅为 26/96



数据来源：Science，东吴证券研究所

参考海外发达国家市场，以目前 FDA 批准的早筛产品为例，只有两款结直肠癌早筛产品即精密科学的 Cologuard 与 Epigenomics 的 Epi proColon，均经过大规模前瞻性试验的验证。同时 Cologuard 与 Epigenomics 在产品上市后仍在进行前瞻性的真实世界验证研究，Cologuard 的 Voyage 真实世界研究更是预计纳入 15 万受试者，将验证人群扩大到 18 岁以上青壮年。国内唯一获批早筛 IVD 证的则是诺辉健康的常卫清，同样经过 Clear-C 大规模前瞻性临床试验的验证。

表 16：FDA 批准的早筛产品均经过前瞻性临床试验验证

	Epi procolon (Epigenomics)		Cologuard(Exact Sciences)		
临床试验	PRESEPT	PERT	DeeP-C	-	Voyage Study
试验类型	前瞻性队列研究	前瞻性观察研究	前瞻性单纯病例研究	前瞻性观察研究	前瞻性队列研究

实际招募人数	7929	估计 4500	12776	2404	估计 150000
对象人群	50 岁以上人群	50-74 岁人群	50-84 岁人群	50 岁以上平均风险人群	18 岁岁以上人群
中心	德国、美国多中心，23 家机构	/	美国、加拿大多中心，185 家机构	美国多中心，40 家机构	/
起始-结束时间	2008.06-2010.04	2017.08-预计 2022.01	2011.06-2013.05	2015.04-2020.03	2019.10-预计 2029.12
评估结果	敏感性、特异性	/	敏感性、特异性	PPV、NPV	/
目的	Septin 9 甲基化分类与肠镜和组织学对比	上市后评估	初步临床验证，以肠镜为金标准和 FIT 进行对比；申报注册证	进一步的产品 3 年期平均风险人群性能验证	真实世界研究，扩大验证人群至青壮年

数据来源：NIH，东吴证券研究所

在诺辉健康的常卫清的获批早筛第一证后，国家药监局医疗器械技术审评中心（CMDE）对结直肠癌筛查产品的临床评价要求做出解读，指出：

“按照临床试验设计基本原理，疾病筛查类产品的临床试验应针对预期的筛查人群进行**前瞻性入组**，入组方式可以采用序贯入组或其他保证受试者随机性的入组方式，入组人群应在一定程度上**反应适用人群的流行病学规律**（如发病率等）和其他特征；试验设计应采用相关疾病诊断的临床参考标准作为参比方法，评价考核试剂的临床灵敏度、特异度、阳性/阴性预测值等评价指标。其中**特别是临床灵敏度和阴性预测值是疾病早筛产品非常关注的性能指标**，必须达到较高的水平方能作为筛查产品上市。筛查试验**入组的受试者数量应满足统计学要求。**”

另外，通过回顾性研究的产品与现行筛查或测试方法对比，若性能优异则可能获批辅助诊断测试证。然而辅助诊断试剂不能单独使用，目标人群也较早筛产品缩小。我们认为，辅助诊断产品可以算作广义的筛查类产品，但商业化推广相对受限。长期看，肿瘤早筛产品的研发终点应以获批筛查测试 IVD 证为目标。

表 17：不同 IVD 产品证的区别

	筛查测试	辅助诊断测试	诊断测试
目的	表面上健康、无症状人群中识别出未被诊断的癌症或癌前病变	提供辅助性证据支持临床诊断	证实是否确诊疾病
目标人群	有风险的普通人群	有症状的疑似患者	有症状或筛查测试结果呈阳性的人士
测试准则	便捷、非侵入性及患者及医疗人员可接受 假阴性率低 独立测试	通常为非侵入性 可选择接使用医护标准诊断试剂；尚未获批单独使用	通常为侵入性，用于确定诊断较为合理 假阳性率低
对患者好处	及早识别癌前病变及介入治疗预防癌症，从而降低发病率 通过早期干预降低疾病负担，通过早期识别疾病提高患者生存率及节省治疗成本	为医生提供辅助性证据以做出更佳临床决策	为怀疑患有癌症的人士证实或确定癌症位置及阶段

临床试验规定	一般选用高灵敏测试以防假阴性 须进行大规模前瞻性世代临床研究 须与金标准进行直接比较，以计量测试的灵敏度及特异性	并无高度强调灵敏度及特异性 通常进行回顾性研究 建议将新技术及现有方法进行比较	选用高特异性测试，与患者接受程度相比更注重准确性及精确度 通常倾向以成像等额外视觉信息进行测试

数据来源：诺辉健康招股书，东吴证券研究所

3.3. LDT 与 IVD 模式及应用场景决定不同的商业化路径

肿瘤早筛产品获证与否决定了其商业化路径。在中国，若获得 NMPA 批准的 IVD 证则早筛产品可独立销售，否则早筛产品只能镶嵌进整体的 LDT 服务（Laboratory Developed Test，临床实验室自建项目），医疗机构不能直接使用。有证产品的开发、生产、销售全过程需接受 NMPA 审核和监管，具有高合规性，结果相对准确可靠且能有效避免医疗风险，获早筛 IVD 证后的优点还包括：1）商业化的选择更为多样，既可作为产品也可作为服务提供；2）营销推广受限更小，可开展大规模学术活动提高产品渗透率；3）客户范围拓宽，可直接进院面向医疗机构销售；4）符合纳入医保的条件。

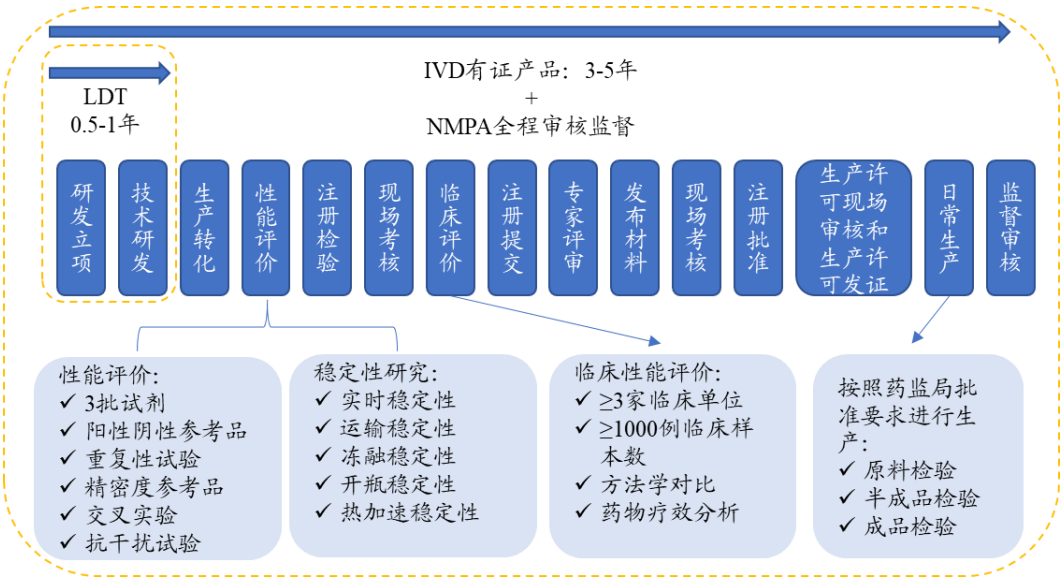
表 18：LDT 模式与 IVD 模式对比

	作为 LDT 服务的早筛测试	IVD 证早筛测试
产品性质	测试服务	医疗器械（三类）
服务	NMPA 批准前，作为 LDT 服务于内部实验室	作为医疗服务 IVD 试剂提供
核心产品资格	不符合资格	IVD 构成核心产品
监管机构	卫健委监察（包括员工资质、实验室环境、器械、于实验室进行的检测程序安全）	国家药监局监管医疗器械的注册、生产、销售、质量标准（如 GLP/GCP）
国家药监局批准	不需要	需要
注册试验	不需要	需要
GMP	不需要	生产过程需要，有关过程与批次记录、数据呈报格式、数据储存及监管检查方面具有更严格的规定
商业化	作为 LDT 整套服务提供，不可单独销售产品	可作为独立 IVD 产品销售（不包括采样盒）
营销方式	直接或通过各种渠道（如医院、体检中心、保险公司、药房及在线渠道）向个别人群提供常卫清测试，并主要于体检中心及直接面向消费者的渠道进行推广	向医院及其他医疗机构销售 IVD 产品。通过开展学术推广活动，提高在医院及其他医疗机构的市场渗透率。
目标客户	通过不同渠道（包括医院，但不是主要客户）满足终端用户对非侵入性结直肠癌筛查的需求	主要目标客户将为医院及其他医疗机构（尤其为设有 PCR 实验室及 ICL 等有能力于自身实验室中进行测试的机构）
测试程序	仅于公司的中央测试实验室中进行	可于任何使用 IVD 的 PCR 实验室中进行。
物流	将粪便样本从终端用户运送至实验室	可在医院及医疗机构进行检测，由医院及其他有关医疗机构负责物流
公共医疗保险报销范围	不符合纳入资格	可能符合资格纳入公共医疗保险报销清单

数据来源：诺辉健康招股书，东吴证券研究所

然而如前所述，大规模前瞻性临床试验是 IVD 保证的必须项，同时其复杂的申报注册流程使得早筛产品从研发至获证至少需要 3-5 年（诺辉健康由于首家申报，常卫清纳入 NMPA 绿色审批通道），还存在最终审批不通过的风险，成本大、耗时长。LDT 模式则可以尽快实现产品的商业化，尤其对于此前拥有一定医院资源的分子诊断公司，LDT 模式可以很快复制此前产品的推广经验实现放量。**我们认为在当前癌症早筛产品商业化刚启动，监管部门审批经验较少且较为谨慎的情况下，LDT 模式更适合早筛企业的初期产品布局，短期大部分早筛产品仍会以 LDT 模式推广；但长期看，IVD 获证是早筛企业做大拳头产品规模的唯一途径，早期拿证产品有望依靠医学推广将其他竞品挤出院内市场，高壁垒下获得优良的竞争格局与较高市占率。**

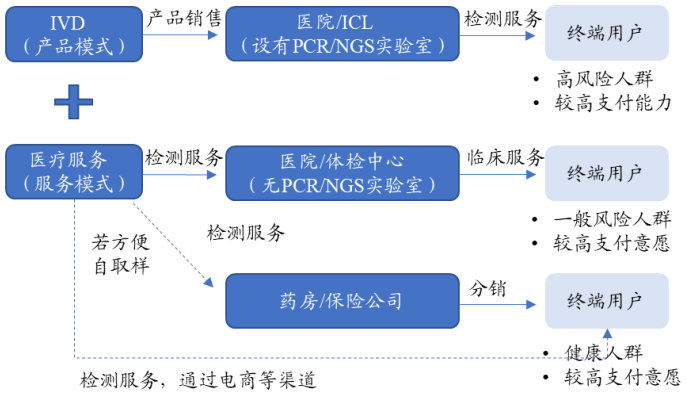
图 42：LDT 与 IVD 模式下产品自研发至商业化的流程



数据来源：检验医学网，东吴证券研究所

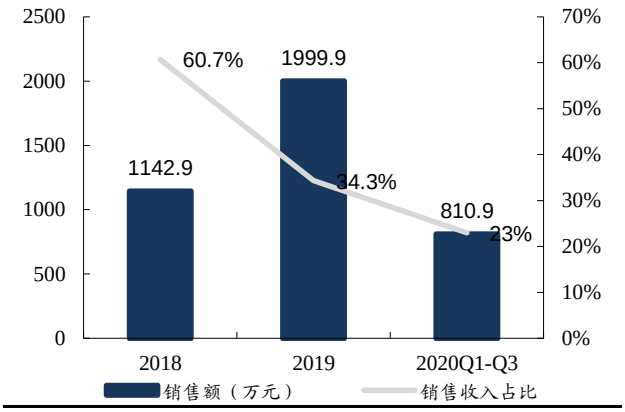
从终端看，早筛产品客户包括医疗机构、体检中心或直接向 C 端消费者提供。对于 IVD 产品模式，其主要进入院内通道由临床医生推广，需要进入检验科采购清单。由于肿瘤诊疗复杂性和患者心理因素，临床推广可获得医生背书，较易为高风险且具有一定支付能力的患者群体接受。**然而由于院内患者多有症状，且医生不愿承担误诊风险，此时无论早筛结果为阴或阳，很难绕开金标准的终检（肠镜、病理检验等），早筛产品较辅助诊断产品的优势主要体现在其合规性。**而院外市场，早筛产品可由医生直接开单或通过体检中心推广，且如果方便自取样可以走药房、商保、2C 渠道。这部分客户群体的患癌风险较院内市场更低，因此需要早筛产品通过品牌优势的建立加强客户支付意愿以及后续复检的粘性。从诺辉健康的渠道销售收入构成看（包含噗噗管和其他产品，但常卫清占比超 50%，具有早筛产品代表性），体检中心单一大客户的销售额不断增加，但在收入构成中有逐年下降的趋势，由 2018 年的 60.7%下降至 2020 年前三季度的 23%，显示出早筛产品在商业化推进过程中渠道与商业模式多元化的特征。

图 43：早筛产品渠道布局、应用场景与终端用户



数据来源：诺辉健康招股书，东吴证券研究所

图 44：诺辉健康体检中心大客户 A 销售额及占比



数据来源：诺辉健康招股书，东吴证券研究所

总的来说，当前国内的肿瘤早筛商业化路径仍在探索阶段，尚未有企业趟出一条足够成熟的产品落地道路。然而受益政策鼓励、监管政策逐步规范、以及居民消费水平和健康意识的逐步提高等因素，早筛产品的商业化前景逐步明朗。**尤其是 LDT 监管的逐渐放开，有助于更多创新早筛产品获取销售收入并应用于真实世界获取数据反馈进而完成产品迭代优化，充分地鼓励了肿瘤早筛产品创新。**2021 年 3 月，最新版《医疗器械监督管理条例》发布，其中第 53 条提到“对国内尚无同品种产品上市的体外诊断试剂，符合条件的医疗机构根据本单位的临床需求，可以自行研制，在执业医师指导下，在本单位内使用。”这意味着对机构自行研制并应用于临床的无证检测试剂放宽监管，监管思路逐步向欧美、日本看齐。我们认为未来相关政策将鼓励早筛产品创新检验方法和技术的应用及发展，并放大其在 ICL 等终端的市场空间，早筛产品的商业化前景值得期待。

4. 早筛行业竞争格局的判断与产品落地节奏

跳出癌症早筛放眼整个分子诊断行业，当前较为成功的基因测序应用领域当属 NIPT（无创产前基因检测）与肿瘤伴随诊断。根据国家卫计委数据，2019 年中国新生儿出生数量为 1465 万人，NIPT 当前渗透率约为 30%-40%，且参考各省市物价局 NIPT 收费数据（1200-2200）及出厂价折扣，则我们估计当前中国 NIPT 市场规模在 50 亿元左右。而根据 Visiongain 数据，2019 年我国伴随诊断市场规模约为 3.95 亿美元（约 26 亿元人民币）。肿瘤早筛面向无症状人群，潜在市场空间较 NIPT 与伴随诊断有数十倍的增加，那么长期看肿瘤早筛行业的竞争格局如何？我们认为肿瘤早筛行业具有强者恒强的逻辑，类似 NIPT 领域的寡头垄断格局（华大+贝瑞）或伴随诊断领域的 PCR（艾德）与 NGS（燃石）细分领域龙头鼎立的格局有望再次出现在早筛行业。从当前各企业的研发及商业化进度看，单癌早筛商业化已逐步开启，泛癌早筛则仍有待验证。

4.1. 肿瘤早筛具有强者恒强逻辑，企业发展与产品上市窗口期非常重要

相较其他分子诊断领域，我们认为肿瘤早筛行业更加具有强者恒强的逻辑，行业率先出现的龙头将获得显著的长期竞争优势，主要原因包括:

1）**肿瘤早筛行业为差异化竞争，存在较高壁垒。**早筛行业不同企业的产品定位、技术路径、商业化方式均不相同。而对于想通过复制竞争对手技术路径申报类似产品的企业，除非其有足够的资金、人员、医疗资源方面的支持完成大规模前瞻性临床试验，且试验结果做到非劣以得到监管部门认可，否则很难再通过IVD证的申报。以美国肠癌早筛市场为例，精密科学的Cologuard于2014年上市，获得了较为优异的前瞻性临床试验数据。此后7年，尽管其标志物和检测靶点并无专利保护，但并未有类似FIT-DNA产品上市与Cologuard竞争，高筑的行业壁垒为潜在进入者设置了一定障碍。

2）**以临床撬动C端的早筛产品其品牌价值是企业核心竞争力之一。**从临床端医生的角度看，早筛产品的测序与报告出具虽由企业或医院检验实验室完成，但遗传信息仍需医生解读，此时若产品是差异化的，则医生在不同产品间选择存在一定转换成本，性能优异的早筛产品更易形成医生开单的惯性。而从患者角度看，受医生推荐影响，且按期筛查习惯形成后，也更易信任具有品牌优势的早筛产品和企业。

3）**先发企业在产品研发与资金方面具备优势。**在行业起步期，产品的上市窗口期异常关键，越早上市的产品越能更好的在真实世界验证性能从而不断迭代改进。同时早筛企业需要对多癌种甚至多技术路径广泛布局，资金支持必不可少。由于多数早筛企业仍处于产品研发阶段，同一技术路径下（如ctDNA甲基化）未有技术突破或成功同类产品上市的情况下后发企业的融资愈发困难。

4）**早筛产品大规模铺开后，行业龙头形成成本规模优势。**筛查的特性决定未来肿瘤早筛产品必须大规模推广，而实验室的场地、设备等属于企业固定成本，行业龙头在做大规模后有望摊薄相关成本费用，获得竞争优势。

4.2. 单癌商业化开启，泛癌仍有待验证

全球进行癌症早筛研究的企业众多，但真正实现商业化并获证的企业数量有限，多为单癌筛查。FDA批准的仅有两款结直肠癌筛查产品精密科学的Cologuard与Epigenomics的Epi proColon，精密科学的肝癌筛查产品、Laboratory for Advanced Medicine的肝癌筛查产品IvyGene Dx Liver Cancer Test、Grail的泛癌筛查产品Galleri已获得FDA的突破性医疗器械认定，是未来可能获得早筛IVD证的“候选产品”。CE认证由于主要针对产品安全而对产品质量不做认证，相较FDA的早筛认证更为宽松，获批产品包括结直肠癌、肝癌、肺癌、宫颈癌、口腔癌等。国内目前获批早筛IVD证的企业仅诺辉健康的结直肠癌筛查产品常卫清一款。

表 19：全球已获证肿瘤早筛产品一览

产品名称	检测癌症类型	标志物	检测技术	样本类型	公司	认证	产品性能
Cologuard	结直肠癌	BMP3、NDR4 甲基化+KRAS 7 个突变位点+FIT	定量等位基因特异性实时靶标和信号放大(QuARTSTM)	粪便	精密科学，美国	FDA(2014)、CE、筛查	前瞻性：CRC 灵敏度 92.3%，进展期腺瘤 42.4%，特异性 86.6%
Epi proColon	结直肠癌	Septin 9 甲基化	实时 PCR+荧光水解探针	血液	Epigenomics，德国	FDA(2016)、CE、筛查	前瞻性:CRC 灵敏度为 48.2%，进展期腺瘤 11.2%，特异性 91.5%；第二代产品灵敏度提升至 74.8%，特异性 87.4%，头对头研究显示优于 FIT
Real Time mS9 CRC Assay	结直肠癌	Septin 9 甲基化	实时 PCR	血液	雅培，美国	CE(2010) 筛查	
EarlyTect Colon Cancer	结直肠癌	SDC2 甲基化	定性甲基化特异性实时 PCR	粪便	Genomictree，韩国	KFDA(2014) CE(2017)	回顾性：CRC 敏感性 90%，特异性为 90.2%
HCC Blood Test	肝癌	Septin 9 甲基化	实时 PCR+荧光水解探针	血浆	Epigenomics，德国	CE(2019) 筛查	回顾性：肝硬化患者 HCC 灵敏度 90.6%，特异性 87.2%
Epi proLung	肺癌	SHOX2、PTGER4 甲基化	实时 PCR+荧光水解探针	血浆	Epigenomics，德国	CE(2017)	回顾性：灵敏度 67%，（固定特异性 90%）
GynTect	宫颈癌	ASTN1、DLX1、ITGA4、RXFP3、SOX17、ZNF671 甲基化	甲基化特异性实时 PCR	宫颈涂片	Oncognostic，德国	CE(2019) 转癌风险评估	灵敏度 64.8%，特异性 94.6%
QIAsure Methylation Test Kit	宫颈癌	FAM19A4、MIR124-2 甲基化	Multiplex 实时 PCR	宫颈切片	凯杰，德国	CE(2016)	对 CIN3 灵敏度 67%，对宫颈癌灵敏度 100%
PAX1 DNA Detection Kit	宫颈癌/口腔癌	PAX1 甲基化	实时 PCR	宫颈/口腔刮取片	iStat Biomedical，中国台湾	CE(2016)	对宫颈癌及 CIN3 的灵敏度与特异性均超过 80%；对口腔癌灵敏度 72%，特异性 86%
ZNF582 DNA Detection Kit	宫颈癌/口腔癌	ZNF582 甲基化	实时 PCR	宫颈/口腔刮取片	iStat Biomedical，中国台湾	CE(2016)	对宫颈癌及 CIN3 的灵敏度与特异性均超过 80%；对口腔癌灵敏度 85%，特异性 87%
常卫清	结直肠癌	BMP3、NDR4 甲基化+KRAS 7 个突变位点+FIT	FIT-DNA(qPCR)	粪便	诺辉健康，中国大陆	NMPA(2020)	前瞻性：CRC 灵敏度 95.5%，进展期腺瘤 63.5%，特异性 87.1%

数据来源：易基因，各公司官网，FDA，东吴证券研究所

从临床研究看，众多早筛公司研发管线中的产品正处于大规模商业化前夕。未来 5 年将是肿瘤早筛产品集中落地的时间。这其中虽然很多产品并未经过大规模前瞻性临床

试验验证，但仍可以通过 LDT 模式进行推广。事实上，以 LDT 模式推广的肿瘤筛查产品数量众多，国内仅结直肠癌筛查一个领域就有包括康立明生物的长安心（已获 NMPA 辅助诊断证）、博尔诚（中国）的思博定（代理 Epi proColon）、艾德生物的畅青松、（已获 NMPA 辅助诊断证）、锐翌生物的常易舒、艾米森的艾长康、鹍远基因的常乐思等产品，竞争较为激烈。

表 20：部分代表性早筛公司临床研究与进展

公司	产品（癌种）	检测原理	项目名称	启动时间	计划入组人数	随访时间	最新研究与商业化进展
GRAIL	Galleri（泛癌，超过 50 种癌症类型）	靶向甲基化分析	CCGA	2016.12	1.5 万人，其中 56%确诊患癌，44%未患癌	5 年	预计于 2021 年以 LDT 形式商业化
			STRIVE（针对乳腺癌）	2017.4	10 万名妇女	5 年	
			SUMMIT（肺癌）	2019.4	25000 名未做癌症诊断的 50-77 岁之间的男性与女性，有大量吸烟史的高风险人群	3 年	
			PATHFINDER	2019.12	6200 人	1 年	
Guardant Health, Inc.	LUNAR-2（结直肠癌）	基因组分析和表观遗传学分析	ECLIPSE	2019	10000 名 45-84 岁的志愿者	3 年	预计 2021 年完成所有患者入组
Thrive Earlier Detection Corp.	CancerSEEK（泛癌，10 个癌种）	ctDNA 突变及血液中蛋白标志物	DETECT-A	2019	10000 名 65 至 75 岁之间没有癌症史的女性	1 年	前瞻性干预研究完成，该结果于 2020 年 4 月发表在 Science 杂志上
燃石医学	ELSA-seq（泛癌）	ctDNA 甲基化测序	THUNDER I	2017	178 名肺癌患者，187 名结直肠癌患者，125 名肝癌患者，226 名健康志愿者		2020.1 于 AACR 会议上发表结果
			THUNDER II	2018	625 名癌症确诊患者与 483 名健康志愿者		2020.11 于 ESMO 会议上发表结果
			PREDICT	2020.5	14000 人	3 年	目前在仍在入组
泛生子	甘预（肝癌）	ctDNA 突变+蛋白标志物+甲基化	HCCscreen		4500 人		预计 2021 年上半年完成所有 2000 人前瞻性队列研究，并开始基于 2500 名澳抗阳性患者的 HCCscreen IVD 注册临床实验
和瑞（贝瑞）基因	莱思宁（肝癌）	高通量全基因组测序、多组学	PreCar	2018.4	先导试验：500 名 HCC 患者，1000 名健康志愿者 前瞻性试验：1 万余名肝硬化患者	3 年	2020.8 以 LDT 模式上市

数据来源：各公司官网，各公司投资者材料，FDA，NMPA，东吴证券研究所

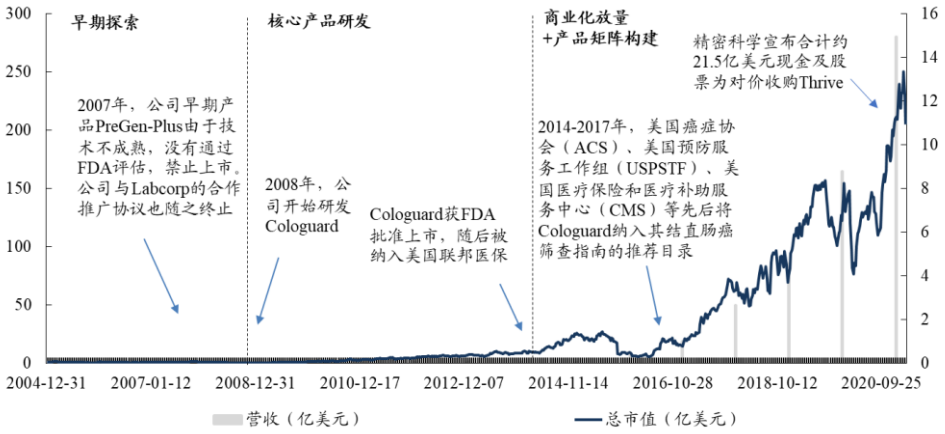
5. 借鉴海外双子星 Exact Sciences 与 Grail，早筛发展路径探讨

放眼全球，当前单癌与泛癌早筛的成功代表企业当属 Exact Sciences 与 Grail，前者截至 2021 年 4 月市值超 200 亿美元，推出了全球销量最大的结直肠癌筛查产品 Cologuard；后者则以研发驱动，在泛癌筛查研究领域一马当先，于 2020 年 9 月被 illumina 以 80 亿美元收购。我们认为早筛公司的投资价值应当关注其技术平台的搭建及创新技术突破、临床试验进展与阶段性成果、以及早筛产品商业化的里程碑事件。

5.1. Exact Sciences：商业化策略成功，助力核心单癌产品放量

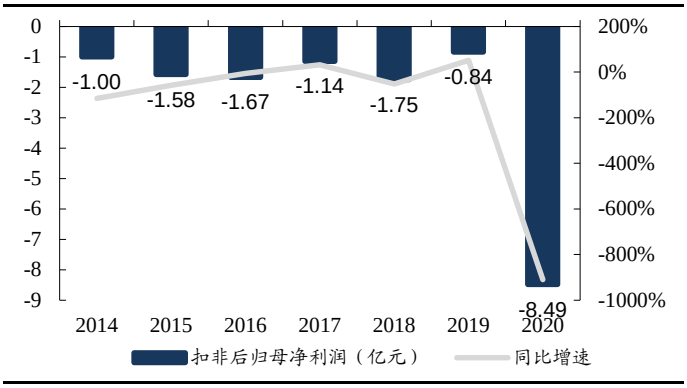
精密科学成立于 1995 年，是一家美国分子诊断公司，2001 年成功登陆纳斯达克（NASDAQ：EXAS）。公司自 2003 年开始研发并推广其基于 sDNA 的早期肠癌筛查技术 PreGen-Plus，该产品最终未获得 FDA 批准上市。2008 年，公司开始研发新一代结直肠癌早筛产品 Cologuard，较 PreGen-Plus 在 DNA 提取、稳定性、产品性能方面大幅提高，并于 2014 年获 FDA 批准上市，随后相继进入多方医疗组织的癌症筛查指南，实现快速放量。2020 年，公司实现营业收入 14.9 亿美元，其中癌症筛查产品 8.15 亿美元，占比 55%。截至 2021 年 4 月 9 日，公司总市值已达 212 亿美元，较最初上市翻了 200 倍。同时 2020 年 10 月公司宣布以合计 21.5 亿美元的现金及股票为对价收购另一早筛巨头 Thrive，有效提升了公司在泛癌筛查领域的竞争力。

图 45：精密科学市值、营收及发展历程



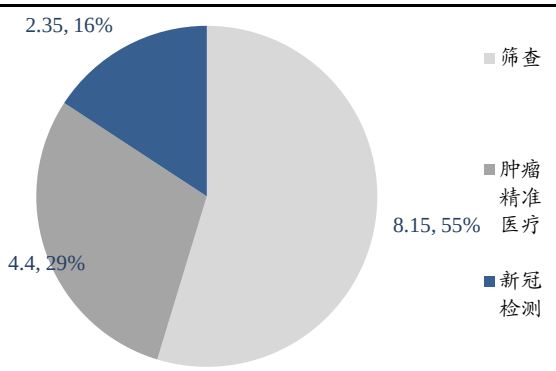
数据来源：wind，东吴证券研究所

图 46：精密科学扣非归母净利润及增速



数据来源：公司公告，东吴证券研究所

图 47：精密科学 2020 年收入组成（亿美元）与占比



数据来源：公司公告，东吴证券研究所

具体看精密科学的核心产品 Cologuard，其利用多靶点的方式针对三个独立类别的生物标志物提供结直肠癌前病变的附加相关性：

第一类生物标志物涉及以异常基因启动子区域甲基化为特征的表观遗传 DNA 改变，甲基化靶点包括 N-Myc 下游调控基因 4（NDRG4）和骨形态发生蛋白 3（BMP3），上述两个靶点已被证明在结直肠癌中高甲基化，通过亚硫酸氢盐将 DNA 序列中非甲基化胞嘧啶残基的转化为尿嘧啶进行检测。

第二类生物标志物检测 DNA 序列中 KRAS 基因的点突变。KRAS 基因编码一个小 GTPase 蛋白（细胞外刺激的信号），在 35%的结直肠癌中出现突变，而 Cologuard 检测其第二外显子中的 7 个突变，能够识别 98%的 KRAS 基因突变。

第三类生物标志物是出现于大便隐血中的血红蛋白，该检测已被用于目前普遍进行的结直肠癌筛查手段 FOBT（化学法粪便潜血检测）和 FIT（免疫法粪便潜血检测）中。

最终产品性能上，Cologuard 表现出对结直肠癌 92.3%的灵敏度，对进展期腺瘤 42.4%的灵敏度，NPV 值分别为 99.94%与 94.79%，均优于 FIT。然而对于同时排除结直肠癌与进展期腺瘤的特异性指标，Colograd 劣于 FIT（86.6% vs 95%）。分组结果上，Cologuard 显示出对男性、60 岁以上老人、白种人和非裔美国人较好的检测灵敏度，而对亚裔人群，Cologuard 进展期腺瘤的灵敏度仅为 30.8%。

表 21：Cologuard 结直肠癌与进展期的检测性能优于 FIT

结直肠癌			进展期腺瘤		
分组	Cologuard 灵敏度	FIT 灵敏度	分组	Cologuard 灵敏度	FIT 灵敏度
结直肠癌-全阶段(p=0.018)	92.3%	73.8%	早期肿瘤		
I 期(p=0.039)	89.7%	65.5%	进展期腺瘤，全组（p<0.001)	42.40%	23.80%
II 期(p=0.062)	100.0%	76.2%	高度异性增生(p-0.004)	69.20%	46.20%
III 期	90.0%	90.0%	锯齿状腺瘤	43%	5.10%
IV 期	75.0%	75.0%	进展期腺瘤位置		
I-III 期(p=0.002)	93.3%	73.3%	近端(p<0.001)	33%	15.50%
肿瘤尺寸			远端(p<0.001)	54.60%	34.80%

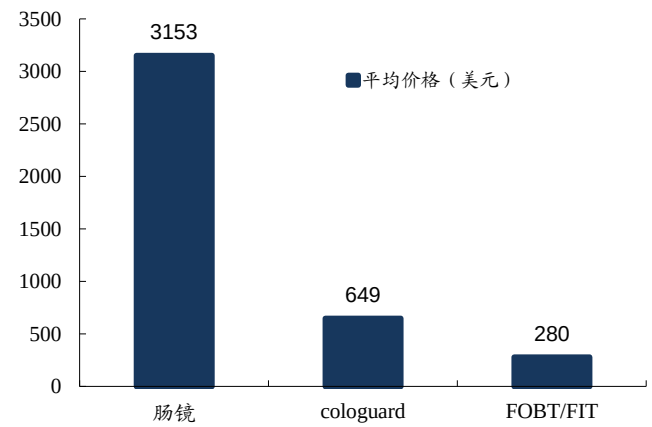
<5 mm	-	-	损毁灶大小		
5-9 mm	80%	60%	<5 mm	20%	20%
10-19 mm	92.90%	85.70%	5-9 mm	32.10%	14.30%
20-29 mm	91.70%	66.70%	10-19 mm	39%	20.90%
≥30 mm	94.10%	73.50%	20-29 mm	64.60%	43%
癌症位置			≥30 mm	68.40%	42.10%
近端(p=0.039)	90%	66.70%			
远端	94.30%	80%	**综合特异性**	**86.60%**	**95%**

数据来源：Cologuard 技术评审报告，FDA 官网，东吴证券研究所

商业化方面，Cologuard 的放量主要依赖精密科学对三个问题的攻克：支付方、医生、患者依从性。Cologuard 的检测性能低于金标准肠镜，但高于 FOBT/FIT 法对粪便隐血的检测。价格上，Cologuard 售价 649 美元，远低于美国肠镜高达 3000 美元的检测费用，但也显著高于传统的粪便隐血的筛查方法，若由患者自费支付则渗透率难以提升。2014 年产品推出后，通过公司的游说与商业推广，Cologuard 被美国医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）纳入联邦医疗保险 Medicare，主要覆盖美国 65 岁以上老人或长期残障人士。由于美国结直肠癌治疗的高昂费用，Cologuard 又顺利被服务于穷人或残疾人的医疗补助保险 Medicaid 和各类商业保险纳入，使得支付方意愿得到保证，可及性大大提高。

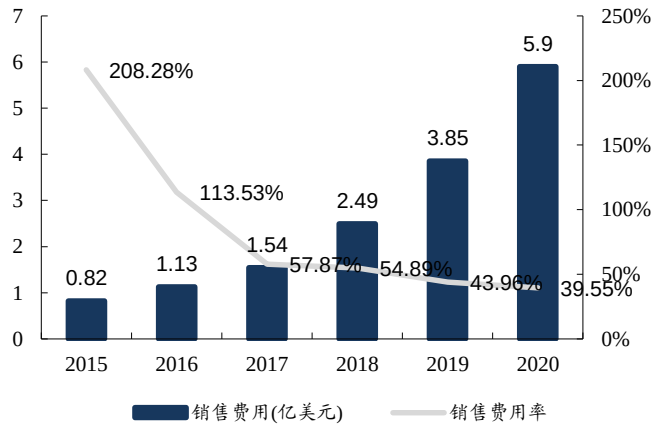
美国 Cologuard 的销售需要医生处方，但对美国医疗机构与医生而言，由于肠镜是重要创收手段，因此对 Cologuard 推广动力不足。精密科学通过组建庞大的销售团队，扩张销售人员，投入销售费用以教育市场。2018、2019、2020 三年，公司分别拥有员工 1977、4110、4833 人，其中 2020 年公司商业化团队规模超 1000 人，研发团队约 400 人。公司销售费用率持续维持高位，至 2020 年依然高达 39.55%，主要系当年兼并 Genomic Health 后产生的额外人员、设施费用等。除此以外，公司积极与药企合作，如与辉瑞在 2018 年签订 3 年的渠道推广合作协议，由辉瑞销售代表团队负责 Cologuard 对肿瘤科医生的推广，并提供给辉瑞一定销售分成。

图 48：Cologuard 美国价格低于肠镜但高于 FOBT/FIT



数据来源：Preventive Chronic Disease，东吴证券研究所

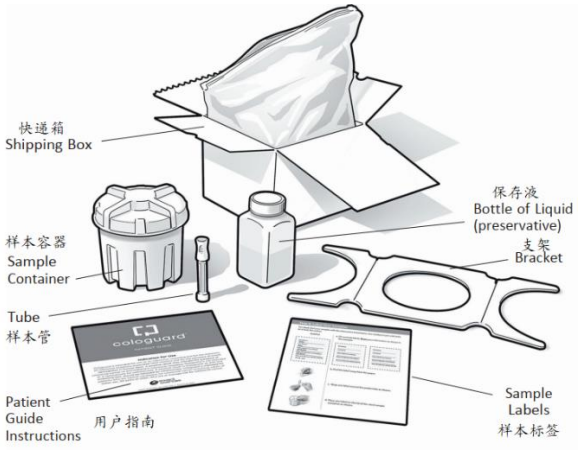
图 49：2015-2020 年精密科学的销售费用与销售费用率



数据来源：wind，东吴证券研究所

对患者，Cologuard 由于主打居家检测，自取样邮寄样本的方式对消费者负担较小，同时精密科学通过电话、邮件等途径加强与患者沟通提高患者依从性，并从 2016 年开始推出全国性的电视广告，在新冠疫情后则建立交流网站，组织可以网上远程开单的医生提供咨询服务。2018 年开始，精密科学以“Cologuard Classic”冠名世界四大高尔夫比赛之一的美国职业高尔夫锦标赛（PGA），大幅提高了公司与产品知名度。2019 年，cologuard 的适应人群成功扩大到 45-49 岁的平均风险人群，公司未来将继续加大对这一更为年轻人群的教育与宣传。**Cologuard 被纳入临床推荐指南、进入联邦医保和各类商保、以及全方位多渠道的商业化推广成为其放量的关键。**

图 50：Cologuard 产品组成



数据来源：Cologuard 技术评审报告，东吴证券研究所

图 51：Cologuard Classic 高尔夫锦标赛宣传图



数据来源：Cologuard Classic 官网，东吴证券研究所

5.2. Grail：背靠测序巨头 illumina，研发驱动的科研型泛癌筛查企业

Grail 公司由基因测序仪器巨头 illumina 于 2016 年孵化，专注于泛癌早筛技术研发。经历多轮合计高达 16.9 亿美元的股权融资后，公司于 2020 年 9 月在纳斯达克向 SEC 申请 IPO。随后同月，illumina 宣布以 80 亿美元（35 亿美元现金+45 亿美元 illumina 普通股）为对价收购 Grail，成为 illunima 史上最大一笔收购。Grail 成立 5 年来没有推出一款产品，没有提供任何对外检测服务，因此没有产生营业收入，**但其为资本市场看好的主要原因源于优异的技术平台和多轮进展良好的临床试验，为公司泛癌早筛产品描绘了一个丰厚可期的市场前景。**

表 22：Grail 发展历程及重要事件

时间	事件
2016.01	A 轮融资 1 亿美元由 illumina 领投，公司成立，启动“循环游离基因组图谱研究”（CCGA）
2017.04	启动 STRIVE 大型临床试验，针对乳腺癌的产品验证
2017.11	B 轮融资 9 亿美元
2018.05	C 轮融资 3 亿美元
2018.05	在 ASCO 上公开了 CCGA 研究成果
2019.04	与伦敦大学合作，启动 SUMMIT 研究
2019.05	Grail 泛癌种早期检测被 FDA 批准为突破性设备

2019.12	正式启动基于泛癌种干预临床检测试验——PATHFINDER 研究
2020.05	D 轮融资 3.9 亿美元
2020.09	预计于 NASDAQ 上市，并宣布于 2021 年以 LDT 模式落地 Galleri，随后被 illumina 80 亿美元收购

数据来源：Grail 官网，动脉网，东吴证券研究所

根据 Grail 招股书，公司的发管线包括三款产品：泛癌早筛产品 Galleri、针对癌症疑似人群的辅助检测产品 DAC、通过检测癌症患者血液中最小残留病灶指导后续治疗的 MRD 检测产品。其中 Galleri 是公司的核心产品，围绕其构建了庞大的临床试验矩阵，包括 CCGA、PATHFINDER、STRIVE 和 SUMMIT 四大临床研究，其中 CCGA 又分三个子研究分阶段推进。Grail 的临床试验研究累计入组人数约 15 万人，自 2016 年启动至预计 2023 年完成试验耗时 7 余年，截至目前是全球范围内最大规模、最具科学性的泛癌临床试验研究。

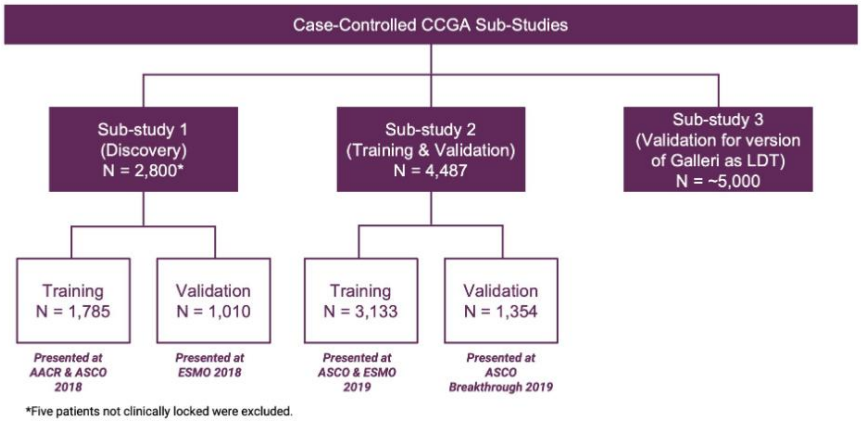
图 52：Grail 的临床试验矩阵构建



数据来源：Grail 招股书，东吴证券研究所

四大临床试验中，CCGA 是一项纵向跟踪的回顾性临床试验研究，对 Galleri 的模型建立、训练和验证优化起到奠基作用。该研究预计累计入组 15254 名受试者，分三个亚组，截至 2020 年 8 月底，CCGA 已入组 11.5 万人，已公布 9500 名受试者的临床研究数据。其中 CCGA-1 用于确定技术路线，明确检测靶标，并做初步的产品性能验证；CCGA-2 用于对模型进行训练和验证，形成早期版本的 Galleri 产品；CCGA-3 用于大样本集中的进一步产品验证，该亚组完成后将满足以 LDT 形式商业化的条件。目前 CCGA-1 和 CCGA-2 已完成，CCGA-3 受试者招募完毕，预计于 2021 年完成研究。

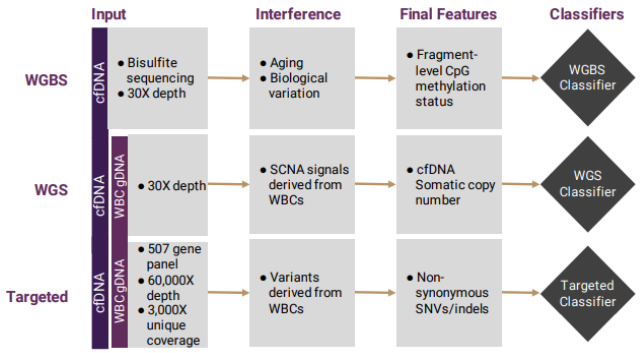
图 53：CCGA 的三个临床试验亚组目的及入组人数



数据来源：Grail 招股书，东吴证券研究所

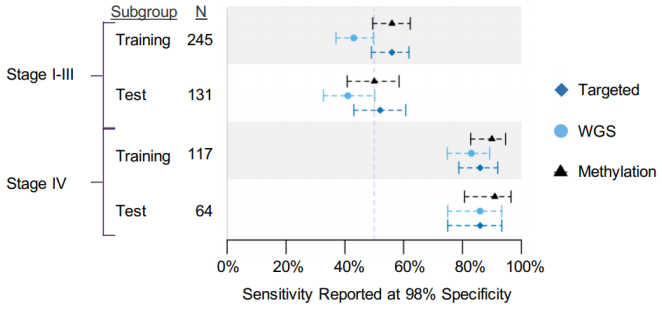
CCGA-1 的研究确定了以靶向甲基化检测为泛癌筛查技术路径，同时初步验证结果显示了泛癌检测的可能性。CCGA-1 共入组 2800 余人，对三种测序方法进行评价，包括：1）针对 cfDNA 和 WBC（白细胞），靶向测序检测单核苷酸突变（SNV）和小变异，分析了 507 个癌症相关基因；2）利用全基因组测序（WGS）分析 cfDNA 片段属性和体细胞拷贝数变异；3）利用全基因组甲基化测序（WGBS）分析片段级的 CpG 甲基化状态。该研究结果最终证明了甲基化检测的优势，主要源于其噪声可控、灵敏度性能较高以及癌症病灶可定位。在此基础上，依托 illumina 的技术优势，Grail 开发出独特的靶向甲基化检测，相较 WGBS 在保证性能的基础上，于 LOD（检测下限）和检测成本上做出优化。产品性能方面，初步的试验结果显示在特异性 98%的情况下，肺癌、肝癌、卵巢癌、淋巴癌和胰腺癌的 I-III 期检测灵敏度超过 50%，验证了泛癌筛查的可行性。

图 54：CCGA-1 中各检测方法形成的分类器



数据来源：2018 ESMO 演示材料，东吴证券研究所

图 55：CCGA-1 中特异性 98%时各检测方法灵敏度

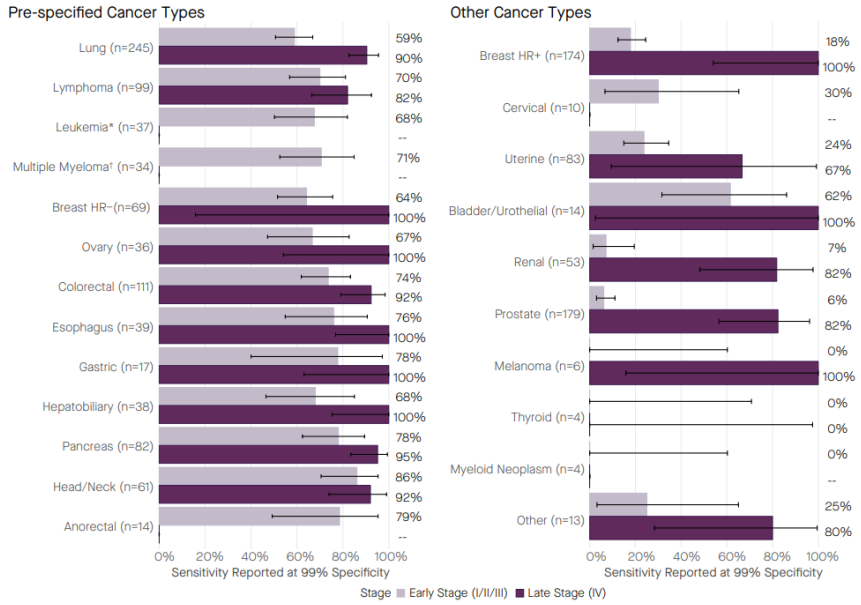


数据来源：2018 ESMO 演示材料，东吴证券研究所

CCGA-2 的研究主要用于模型训练和验证，确定了 Galleri 的产品雏形。CCGA-2 自 CCGA 项目入组 4487 名受试者，另入组 2202 名来自 STRIVE 研究的受试者。最终的验证结果显示 Galleri 可检测大于 50 种癌症，（其中超 45 种目前在美国缺乏推荐的筛查手段），Galleri 对 I-III 期的整体癌症检测灵敏度为 44%，对 13 种 I-III 期指定类型的高发

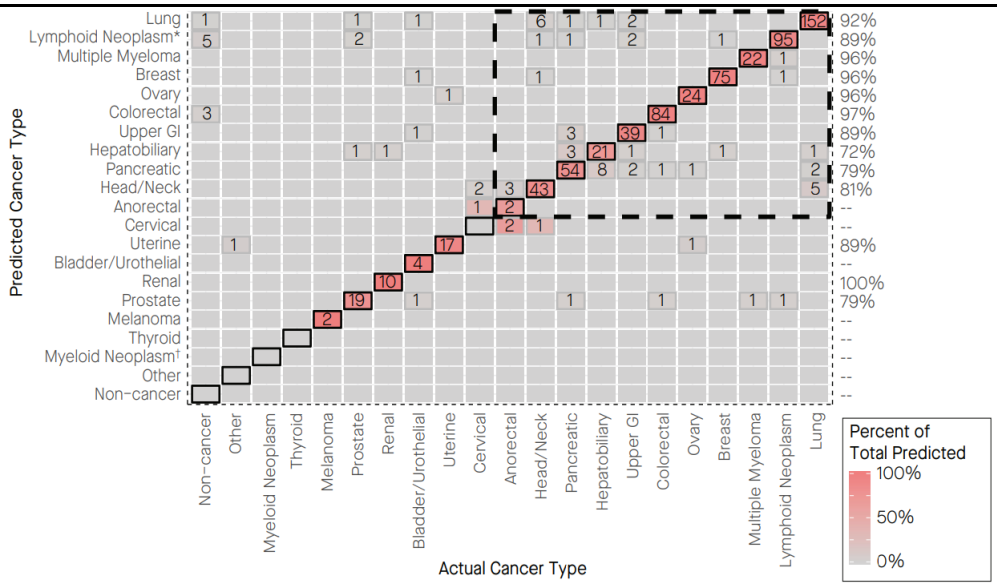
癌症（占全美癌症死亡人数的 2/3）综合灵敏度为 67%，特异性达 99.3%。同时 Galleri 在 CCGA-2 试验中对 96%的样本判定了病灶具体位置，定位准确率达 93%。

图 56：CCGA-2 中特异性 99%时各癌种早期/中晚期的检测灵敏度性能



数据来源：2019 ASCO Grail 展示材料，东吴证券研究所

图 57：CCGA-2 中各癌症位置预测准确率



数据来源：2019 ASCO Grail 展示材料，东吴证券研究所

特别要指出的是，Galleri 在 CCGA-2 中的 PPV 性能异常突出，可有效避免假阳性。根据公司招股书数据，Galleri 的 PPV 达 43%，而 USPSTF（美国预防医学工作组）推荐的其他筛查方法，除肠镜作为确诊结直肠癌的金标准外，PPV 均低于 20%。因此从筛查经济学的角度看，Galleri 适合对健康人群大规模推广。

表 23：Galleri 和 USPSTF 推荐的其他癌症筛查方法的 PPV 对比

癌症	检测方式	PPV	每百万人假阳性检测数
Galleri 的早期版本（CCGA-2）	血检	43%	7000 例
乳腺癌	钼靶摄影	4.40%	100000 例
宫颈癌	细胞学检查/HPV 检测	19%	74000 例
结直肠癌	肠镜/FIT	金标准/1.2%	123000 例
前列腺癌	血检	30%	100000 例
肺癌	LDCT	3.80%	128000 例

数据来源：Grail 招股书，东吴证券研究所

Galleri 后续仍需通过 CCGA-3 的进一步验证从而完成 LDT 模式的商业化。前瞻性验证方面，PATHFINDER、STRIVE 和 SUMMIT 均已启动，将分别针对无症状人群、女性和重度吸烟人群验证产品的泛癌、乳腺癌特异性和肺癌特异性等性能。根据 Grail 招股书，Galleri 面向美国 50-79 岁的无症状人群（约 1.07 亿人），早期核心目标人群包括 2400 万具有自我保险能力的雇主、综合卫生系统覆盖的 2700 万人和医生渠道具有预防保健计划的 100 万人。2021 年 Galleri 将以 LDT 模式落地，全球市场开启商业化进程。海外方面，英国市场较为领先，2020 年 12 月 Grail 宣布与英国国家卫生服务局（NHS）建立合作伙伴关系，早期覆盖英国约 16.5 万人，至 2025 年覆盖范围扩大到 100 万人左右。在美国本土，Galleri 若进入医保，将有效促进其放量。

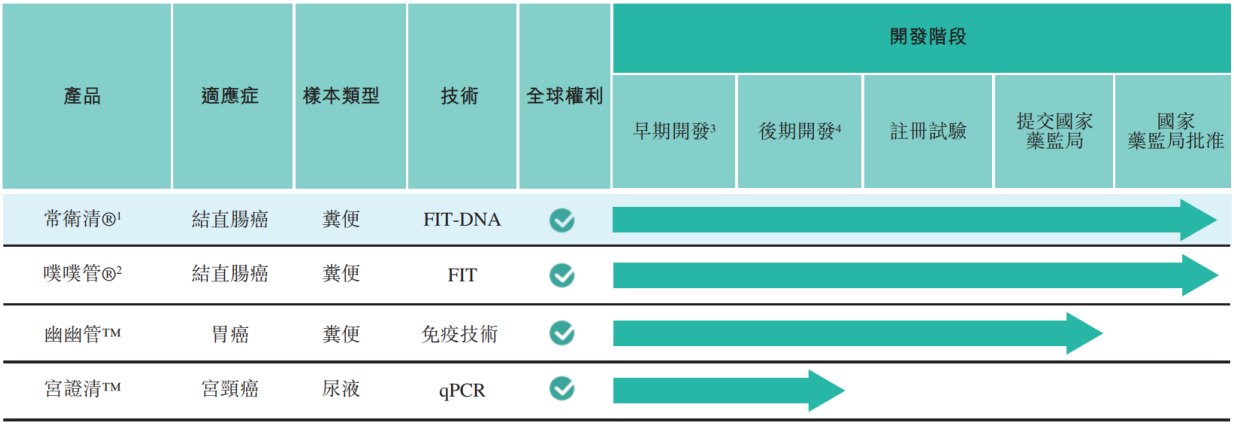
6. 国内主要早筛公司

6.1. 诺辉健康：结直肠癌筛查先驱，商业化能力不断加强

诺辉健康成立于 2015 年，专注于高发癌症的居家早筛，是中国癌症筛查市场的先行者和领导者。诺辉健康创始人包括 CEO 朱叶青先生、董事会主席陈一友博士和 CTO 吕宁博士，三人为北京大学生命科学学院同学，从业经验丰富。诺辉旗下核心产品，针对结直肠癌筛查的常卫清已获得国家药品监督管理局的批准并开始正式商业化，是国内第一，也是目前唯一获批筛查检测的早筛 IVD 证。公司另一居家 FIT 检测产品噗噗管同样已获得 NMPA 批准上市，另有适用于胃癌和宫颈癌筛查的产品幽幽管与宫证清处于研发管线中。2021 年 2 月 18 日，诺辉健康于香港联交所成功上市，截至 4 月 9 日公司总市值约 257 亿港元。

请务必阅读正文之后的免责声明部分

图 58：诺辉主要产品及研发管线（截至 2021 年 2 月）



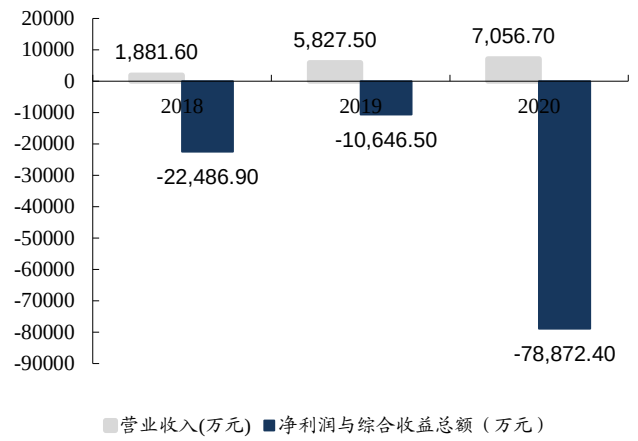
数据来源：诺辉健康招股书，东吴证券研究所

常卫清是一款非侵入性居家使用的结直肠癌早筛检测，采用了诺辉自主研发的多靶点 FIT-DNA 联合检测技术（qPCR 平台）。针对常卫清的性能验证，公司自 2018 年 9 月启动，历时 16 个月，累计入组数据近 5881 名受试者的大规模前瞻性临床试验 Clear-C。以金标准肠镜检测为基准，Clear-C 将常卫清与传统的结直肠癌临床筛查手段 FIT（便隐血检测）进行了“头对头”比对研究。2020 年 9 月的 CSCO 学术年会上，诺辉健康公布 Clear-C 试验中常卫清对结直肠癌的检测敏感性达到 95.5%，显著高于 FIT 69.8%的敏感性水平；对于进展期腺瘤，常卫清的检测敏感性达 63.5%，远高于 FIT 的 30.9%；同时试验中常卫清在结直肠癌筛查上的阴性预测值达到 99.6%，表明结肠癌或息肉的漏诊可能性极小。**常卫清优异的测试性能支持其 2020 年 11 月获批 NMPA 的结直肠癌筛查测试 IVD 证（三类医疗器械），且被纳入 2021 年《中国结直肠癌筛查预早诊早治指南》。**

财务方面，公司 2020 年实现营收 7057 万元，较 2019 年增长 21.1%，受疫情影响增速放缓。2020 年公司净利润亏损-7.89 亿元，较 2019 年 1.06 亿元的亏损幅度上升，主要系优先股公允价值亏损与外汇亏损所致，营业利润亏损约 1.3 亿元较 2019 年略微提升。分业务看 2020 年公司主要业绩驱动力来自噗噗管销售，2020 年公司常卫清、噗噗管分别实现营收 3757 万元和 3184 万元，占总营收的 53.2%和 45.1%，营收较 2019 年分别同比增长-3.9%与 110.8%。**2021 年随疫情影响逐步退散，肿瘤早筛产品在临床端、体检端和 C 端有望加快放量，诺辉的常卫清作为唯一“有证”产品将显著受益。**

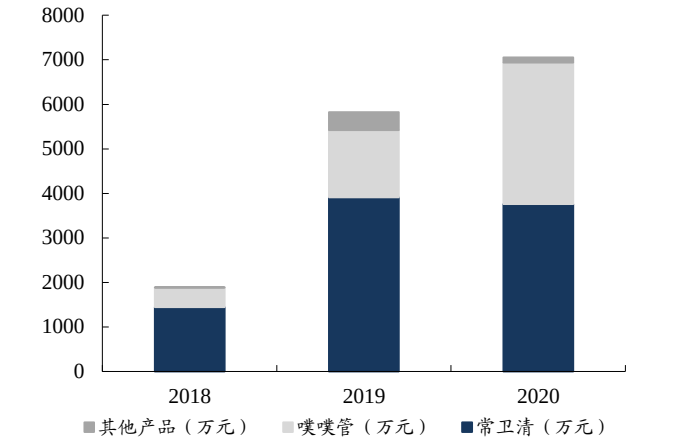
请务必阅读正文之后的免责声明部分

图 59：诺辉健康营业收入与净利润情况



数据来源：wind，东吴证券研究所

图 60：诺辉健康业务收入组成



数据来源：wind，东吴证券研究所

常卫清头顶“肿瘤早筛第一证”光环，其专有技术、优异的临床性能、监管批准和诺辉高端拓展性的实验室营运共同构成了较高准入壁垒，使诺辉在竞争对手进入前有充足的时间巩固优势。同时，诺辉产品管线丰富，致力于满足市场的不同需求，其完善的多元商业化方案可实现具有互补特点的常卫清及噗噗管的市场潜力最大化。**2021 年 3 月，诺辉健康宣布与阿斯利康达成战略合作，**双方共同推动结直肠癌筛查市场的扩张，3 年合作期内常卫清将成为阿斯利康在中国大陆市场合作的唯一肠癌基因检测试剂。凭借阿斯利康的医院资源，尤其在县域的医药代表团队，结直肠癌筛查产品的渗透率有望迅速提升。这一合作将助力常卫清在临床端的推广，加速商业化进程。

图 61：诺辉健康与阿斯利康战略合作签约仪式（2021 年 3 月）



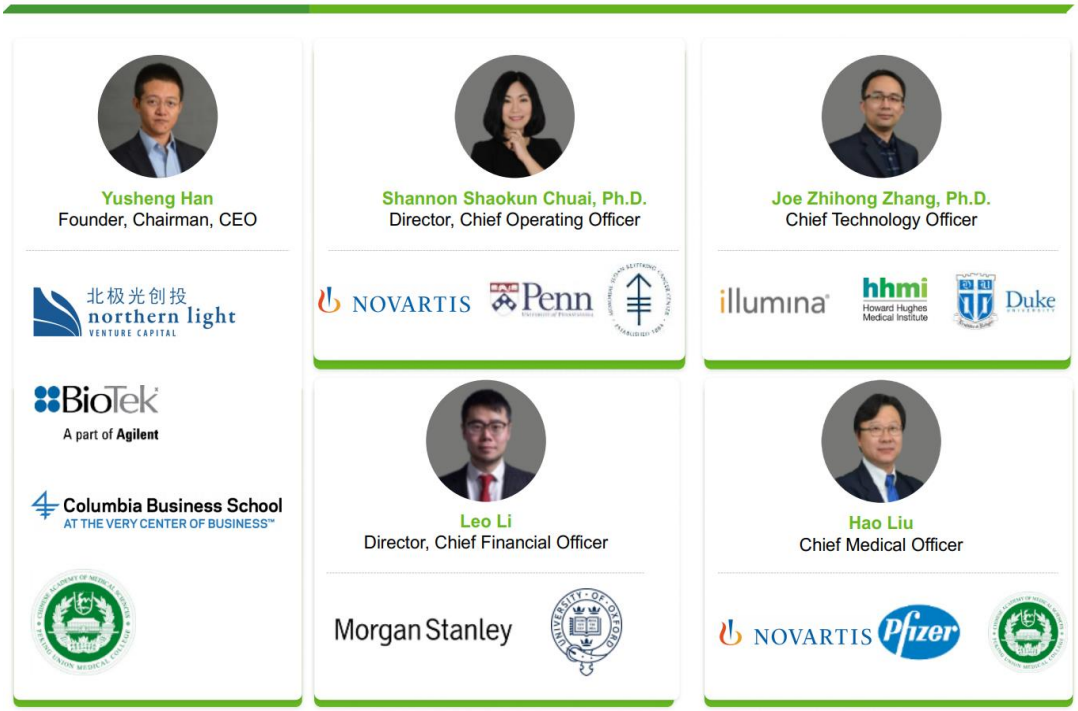
数据来源：诺辉健康官网，东吴证券研究所

6.2. 燃石医学：由伴随诊断向肿瘤早筛拓展，发展泛癌检测技术

燃石医学成立于 2014 年，专注于为肿瘤精准医疗提供具有临床价值的二代基因测序（NGS），业务及研发方向主要覆盖基于 NGS 的肿瘤患病人群检测和基于 NGS 的癌症早检。公司创始人为汉雨生先生，拥有协和医科大学细胞生物学硕士学位。2018 年 7 月，公司获国家药品监督管理局颁发的中国肿瘤 NGS 检测试剂盒第一证，在体外诊断

领域具有里程碑式意义。2020 年 6 月 12 日，燃石在纳斯达克挂牌上市，截止 2021 年 4 月 9 日，公司总市值约 30 亿美元。

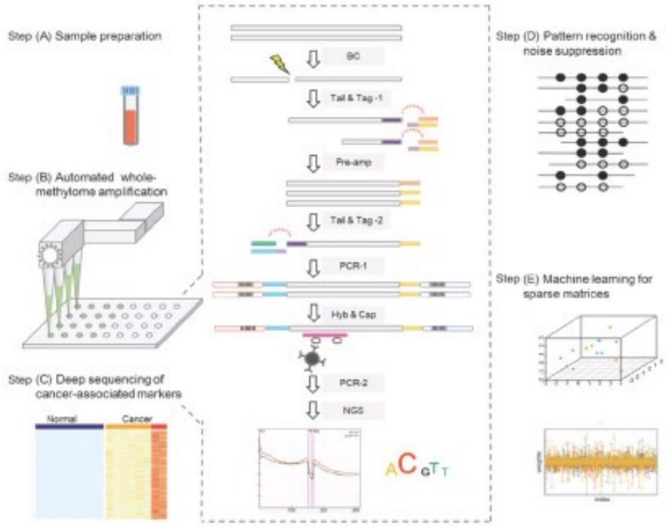
图 62：燃石医学高管团队



数据来源：公司投资者材料，东吴证券研究所

燃石医学自 2016 年开始研发基于 DNA 甲基化检测技术的癌症早筛产品。技术方面，**公司在 NGS 平台方面具有传统优势，同时在甲基化测序领域，结合其专有的文库制备技术 brELSA 与生物信息学和统计算法 brMERMAID 开发出 ELSA-seq，一种基于 ctDNA，采用机器学习的单分子甲基化信号分析方法。**该技术针对重亚硫酸盐测序技术的痛点进行改进，成功实现了对血液中痕量 ctDNA 甲基化信号的高效捕捉。同时，ELSA-seq 凭借其独有的标志物筛选和大数据机器学习建立的分类模型进一步保证了检测结果的准确性和可靠性。

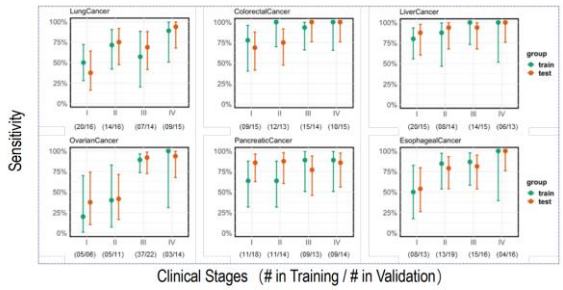
图 63：燃石医学 brELSA 和 brMERMAID 相结合的癌症早检工作流程



数据来源：公司招股书，东吴证券研究所

2020 年 AACR 液体活检峰会和 2020 年 11 月的欧洲肿瘤内科学会亚洲年会（ESMO ASIA）上，燃石分别公布了其回顾性研究项目 THUNDER 的子研究 THUNDER-I 和 THUNDER-II 的结果。该研究旨在开发和验证 ELSA-seq，其中 THUNER-I 针对肺癌、结直肠癌和肝癌，试验纳入 716 名受试者（包括肺癌患者 178 人、结直肠癌患者 187 人、肝癌患者 125 人和 226 名无症状健康受试者）。THUNDER-I 中 ELSA-seq 表现出 81%的综合敏感性和 95%的综合特异性，且在独立验证集中正确预测了 93%的癌症样本器官来源。THUNDER-II 的研究重点是肝癌、结直肠癌、食道癌、胰腺癌、肺癌和卵巢癌，研究共招募了 625 位患者和 483 位非癌症对照组，结果显示在 98.3%的特异性水平下，ELSA-seq 在不同阶段不同癌种的独立验证集中总体达到了 80.6%的敏感性水平，同时预测癌症单一器官来源的正确率达到 82%，头两种器官来源的正确率为 87%。

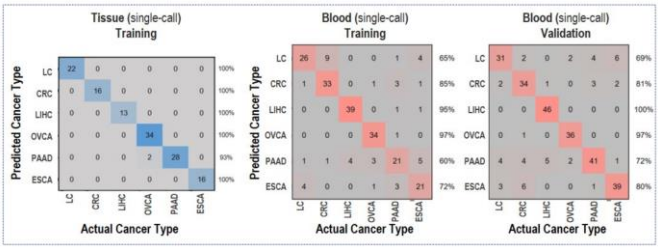
图 64：THUNDER-II 灵敏度与特异性结果



- The specificity was **99.5%** (95%CI: 96.7-100%; training) and **98.3%** (95%CI: 95.8-99.4%; validation).
- The sensitivity was **79.9%** (95%CI: 74.6-84.4%; training) and **80.6%** (95%CI: 76.0-84.4%; validation).

数据来源：公司投资者材料，东吴证券研究所

图 65：THUNDER-II 中癌症起源组织预测准确



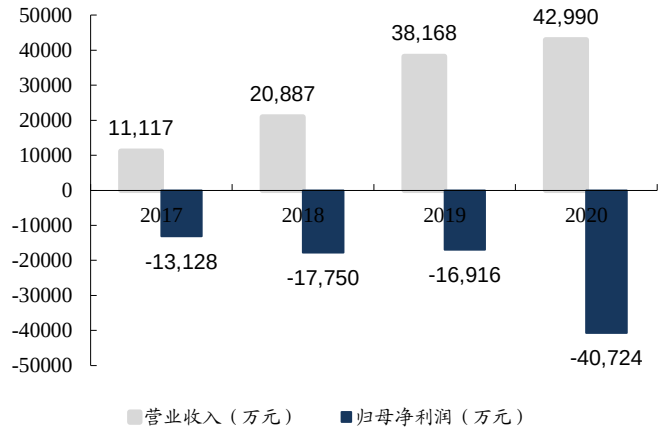
数据来源：公司投资者材料，东吴证券研究所

2020 年 5 月燃石宣布启动多中心、前瞻性研究 PREDICT。该研究预计入组受试者达 1.4 万名，为国内首个规模超万人的大规模前瞻性泛癌种早筛研究，覆盖 9 种常见癌症，分为观察性与干预性两个阶段。公司计划于第一阶段后以 LDT 形式商业化，预计 2023 年全部研究完成后提交产品注册申请。泛癌早筛产品若能顺利获批上市，将是公司

拓展癌症早筛业务最终实现盈利道路上的重要一步。

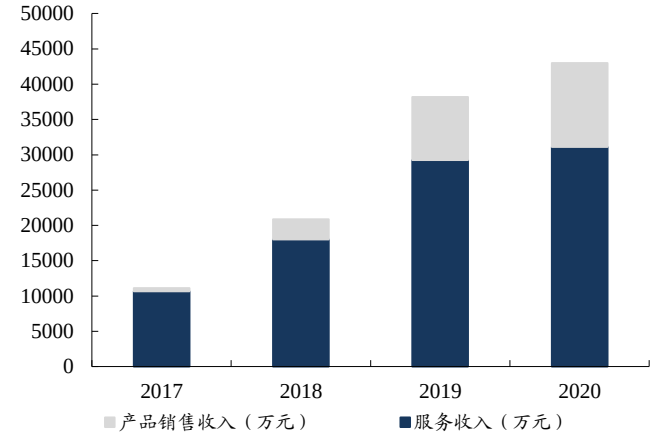
财务方面，公司营收从 2017 年的 1.11 亿元增长到 2020 年的 4.30 亿元，复合增速为 57%。2020 年受疫情影响，公司当年营收同比增长仅为 13%。利润端，公司 2020 全年归母净利润-4.1 亿元，亏损数额较上年更大，主要系研发费用与管理费用的增加与营收增速放缓所致。当前燃石医学并无商业化早筛产品，主要收入来源为提供伴随诊断服务和伴随诊断 IVD 试剂盒的产品收入，2020 年其服务和产品销售分别实现收入 3.11 亿元和 1.19 亿元，占总营收的 72.4%与 27.6%。

图 66：燃石医学营业收入与净利润情况



数据来源：wind，东吴证券研究所

图 67：燃石医学业务收入组成



数据来源：wind，东吴证券研究所

燃石医学在肺癌的伴随诊断领域市占率较高，拥有丰富资源，根据我们的草根调研，其包括 LDT 模式的肺癌早筛产品最早有望于 2021 年或 2022 年推出市场。公司深耕肿瘤相关基因的 NGS 测序领域已久，其甲基化测序产品在回顾性研究中数据结果优异，且已启动国内首个超万人前瞻性泛癌症早筛验证研究。相较伴随诊断领域，肿瘤早筛空间更大，未来早筛产品线有望受益公司的医疗资源，并复制公司在伴随诊断业务线的商业化推广经验，产品推出后迅速在临床端打开医院市场。根据公司现有规划，肿瘤早筛业务将逐渐成为燃石医学业务主心骨，驱动公司成长。

6.3. 泛生子：测序技术优异，肝癌早筛产品在美申报

泛生子成立于 2013 年，是中国快速成长的癌症精准医疗公司，致力于提供多应用场景的一站式分子诊断解决方案，包括癌症早期筛查、诊断与监测以及药物研发服务。公司创始人为何为无博士、王思镇先生与阎海博士，高管团队具有丰富的生物医药行业从业经验。目前公司拥有 7 款获批 IVD 产品，包括两款测序仪、三款 IVD 试剂盒、一款生物芯片阅读仪和一款全自动加样系统。公司服务中国 500 余家医院、数十家药企和科研机构，建立了庞大的基因组数据库。2020 年 6 月 19 日，泛生子在纳斯达克上市，截至 2021 年 4 月 9 日，公司总市值约 20 亿美元。

图 68：泛生子高管团队



数据来源：公司投资者材料，东吴证券研究所

泛生子的核心技术为其自主研发的创新技术 Mutation Capsule，可以同时检测外周血中游离 DNA 的多种甲基化和基因突变信息。相较于基于杂交的 ctDNA 测序技术与基于扩增的 ctDNA 测序技术，该技术具备多种优势。Mutation Capsule 可检测的突变类型广泛，覆盖 SNV、插入缺失等简单突变与 CNV、HBV 整合、易位等复杂突变。同时，该技术不必牺牲灵敏度即可支持对一份 ctDNA 样品进行多次测试，可显著节省时间与成本。

表 24：Mutation Capsule 与其它测序技术对比具有独特优势

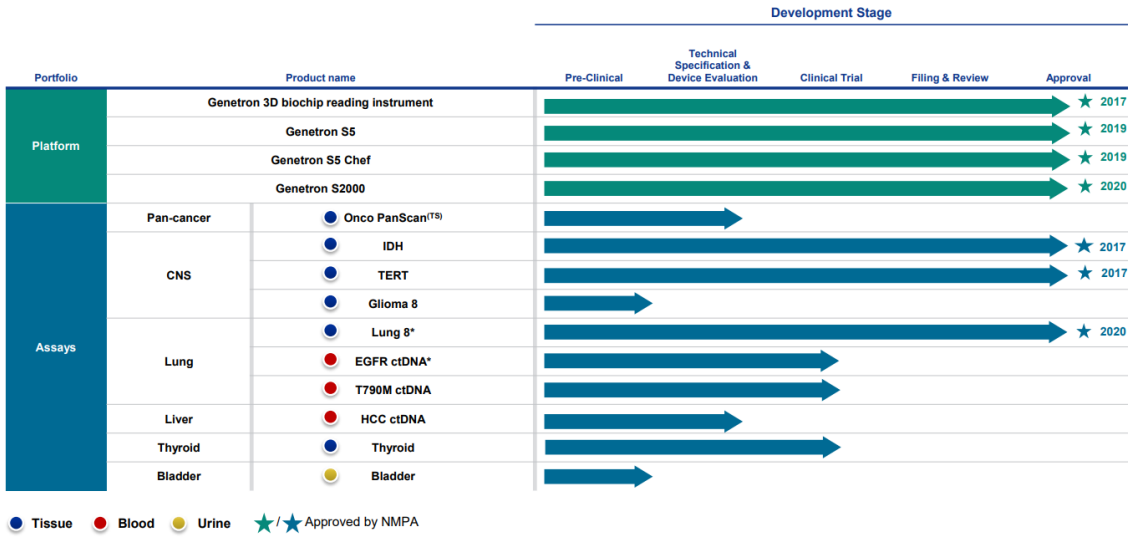
	基于扩增的 ctDNA 测序	Mutation Capsule	基于杂交的 ctDNA 测序
可检测的突变类型	SNV，插入或缺失	SNV，插入或缺失，复杂突变（CNV，HBV 整合，易位等）	SNV，插入或缺失，复杂突变
甲基化改变	对突变单独反应	与突变并行检测	对突变单独反应
panel 尺寸范围	小	由小到大	大
小 panel 的目标对准率	高	高	低
高 GC 区域（如 TERT 启动子区域）	较低的覆盖率，需在单独的反应中放大	与正常 GC 区域可比并 可并行放大	较低的覆盖率
试剂费用	低	低	高
测序通量	低	灵活	高
支持多种测试，可供将来研究	否，单个样本仅支持一项测试	是，支持多种基因扩增和/或杂交的测试	是，支持多种基于杂交的测试

数据来源：泛生子投资者材料，东吴证券研究所

2020 年 8 月，泛生子参与的国家重点研发计划“恶性肿瘤筛查早诊的液体活检技术研发及评价研究”正式启动，Mutation Capsule 为该项目提供了关键技术支持。项目计划在全国 20 省份、12 万社区高危人群肺癌筛查的多中心前瞻性队列中验证该技术对肺癌的有效性，同时依托城市、淮河流域 10 万人以上的癌症早诊早治项目队列验证其对消

化系统癌症的有效性。至此，泛生子成为国内唯一一家参与肝癌、肺癌、消化道癌症三项国家级早筛重点研发项目的公司。从 2021 年公司投资者交流会材料看，其针对肺癌的两款液体活检产品已进入临床试验，而肝癌早筛产品 HCCscreen 将进入真实世界研究以完成进一步的临床验证。

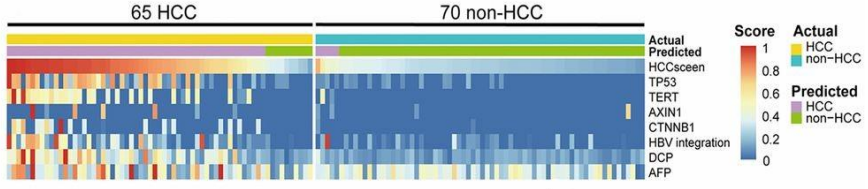
图 69：泛生子研发管线情况（截至 2021 年 1 月）



数据来源：公司投资者材料，东吴证券研究所，注：*表示该产品包含软件

HCCscreen（商品名：甘预）的核心技术源于 Mutation Capsule，技术路径选择 ctDNA 的基因突变联合甲基化，以及蛋白标志物。HCCScreen 的早期回顾性研究结果发表在 2019 年的 PNAS 期刊上。该研究共入组 3793 名乙肝表面抗原阳性（HBsAg+）患者，基于 AFP（甲胎蛋白）与超声联合检测结果将患者分为训练队列（65 名 HCC 患者+70 名健康受试者）和验证队列（24 名 HCC 阳性+307 名健康受试者）。HCCScreen 在前者队列中的灵敏度与特异性分别为 85%和 93%；在验证队列中 HCCScreen 展现出 100%的灵敏度和 94%的特异性，PPV 达 17%。

图 70：训练队列中 HCCscreen 总谱及 cfDNA 与蛋白质生物标志物在诊断模型中的贡献



数据来源：PNAS，东吴证券研究所

图 71：验证队列中 HCCScreen 的检测性能

Validation dataset	True HCC	True non-HCC
Predicted HCC	4	20
Predicted non-HCC	0	307
Sensitivity (%)	100	
Specificity (%)		94

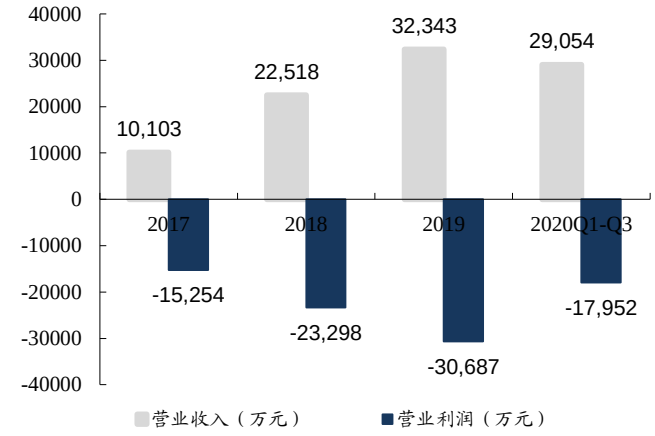
数据来源：PNAS，东吴证券研究所

2019 年，泛生子启动了前瞻性队列研究以验证 HCCscreen，计划共招募 4500 名澳抗阳性患者入组，目前已完成其中 2000 名患者的检测。其中一个中心的 297 名患者的初步数据显示，HCCscreen 实现了 92%的灵敏度、93%的特异性，表现优于现有的筛查

方法超声检查联合甲胎蛋白检测的 67%灵敏度和 99%特异性。该初步数据中，HCCscreen 实现了 35%的 PPV、99.6%的 NPV。分期数据则显示按照肿瘤大小分类，12 名肝癌患者中有 10 名的肿瘤小于 5 厘米，其中有 7 名患者的肿瘤小于 3 厘米，HCCscree 成功地将全部小于 3cm 的肿瘤检测到，说明其具有检出早期肝癌的优异性能。**2021 年 3 月 25 日，泛生子公布了截至 2021 年 2 月对 HCCScreen 前瞻性研究中 1615 名乙肝表面抗原阳性患者的随访结果，实现了 88%的灵敏度与 93%的特异性，PPV 与 NPV 分别为 40.9%与 99.3%。**公司目前在美国 FDA 申报 HCCScreen 的早筛 IVD 注册证，2020 年 9 月，HCCscreen 获得 FDA 突破性医疗器械认定，将于 2021 年以 LDT 模式开始商业化落地。

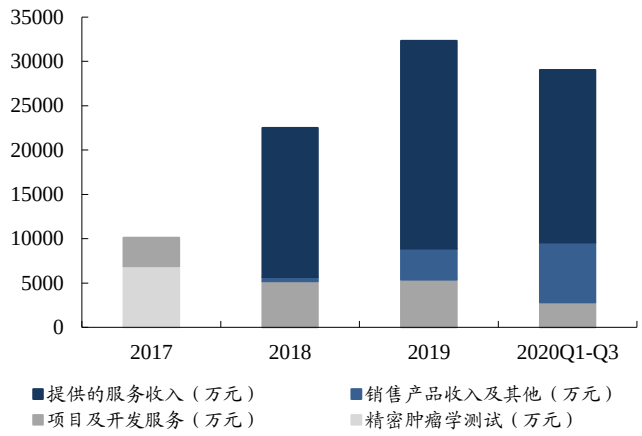
财务方面，公司营收由 2017 年的 1.01 亿增长到 2019 的 3.23 亿元，2017-2019 年 CAGR 达 79%。2020 前三季度单季度实现营收 2.91 亿元，净利润亏损 29.96 亿元，主要系 28.23 亿元的金融工具公允价值变动亏损，单看营业利润 2020 年前三季度亏损 1.80 亿元，较 2019 年同期 3.07 亿元亏损有所收窄。收入结构中，公司产品销售收入由 2018 年的 2.1%提升至 2020 前三季度的 23.2%。

图 72：泛生子营业收入与营业利润情况



数据来源：wind，东吴证券研究所

图 73：泛生子业务收入组成



数据来源：wind，东吴证券研究所

泛生子肝癌早筛产品 HCCscreen 的商业化进度在国内较为领先，将逐步在体检机构、政府民生项目和医院渠道三大商业路径布局。2020 年 2 月，泛生子与爱康国宾开展合作，以 LDT 的形式开展肝癌早筛服务商业化的探索；2020 年 11 月，泛生子宣布与无锡市政府达成战略合作，开展“肝癌早筛综合防控”项目，将产品推向大规模真实世界验证；2021 年 1 月，泛生子宣布与正大天晴就 HCCscreen 签署中国独家战略合作协议，携手开辟医院市场。与国内竞争对手比较，泛生子肝癌筛查领域的商业化推进快速，其他癌种筛查布局广泛，研发管线的进度与厚度显示一定竞争优势。

6.4. 鹍远基因：研发驱动的甲基化测序优势技术企业

鹍远基因创立于 2014 年，隶属于鹍远集团，是鹍远集团的精准诊断及癌症早期筛查子公司，提供肿瘤精准诊断的完整解决方案，指导常见肿瘤的靶向治疗、免疫治疗和实现连续监测等。鹍远健康则创立于 2018 年，为高端健康管理子公司提供以受检者健

康保障为核心的完整服务方案。鹡远的业务范围覆盖肿瘤风险评估、早期筛查、指导用药、复发检测全流程。2020 年 12 月，鹡远基因获 10 亿人民币 B 轮融资，用于扩充公司肿瘤早筛产品研发管线，同时开展单癌和泛癌种的产品的研发。

图 74：鹡远基因创始人和管理团队



数据来源：公司官网，东吴证券研究所

鹡远基因两位创始人高远博士和张鹡博士是 DNA 甲基化领域的学术领头人之一，赋予公司甲基化测序与甲基化生物信息解读的强大实力。公司以研发驱动，当前已商业化早筛产品为 NGS 法结直肠癌筛查产品常乐思，在研管线中泛癌早筛项目持续推进。

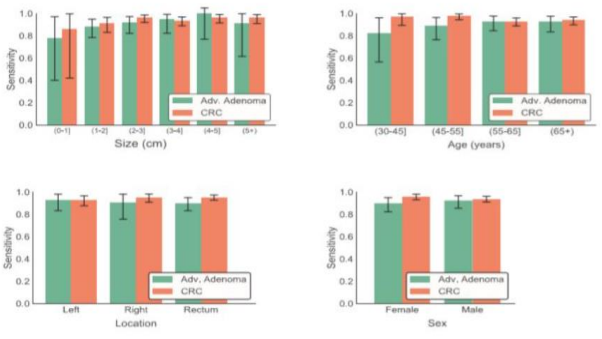
结直肠癌：常乐思是鹡远基于血液的结直肠癌早筛产品，该检测只需 10ml 外周血，无创无痛。常乐思利用高通量 NGS 技术检测血液 ctDNA 中 1000 多个结直肠癌及癌前病变甲基化区域，包括 APC2、BUB3、Sept9 等，用于早期结直肠癌和癌前病变（进展期腺瘤）的筛查。公司公布数据表明，与现有基于粪便的肠癌筛查技术相比，常乐思在结直肠癌早筛的敏感度、特异性和方便性上具有更显著的优势，其中高危腺瘤敏感性达 92.7%，I 期腺癌敏感性达 95.8%。2020 年 4 月，常乐思完成 FDA 预审，将在美国开展多中心、前瞻性注册临床研究。除常乐思外，公司基于 PCR 方法的结直肠癌筛查产品常艾克也在开发阶段中，我们预计将成为公司在国内结直肠癌筛查市场的主打产品。

图 75：常乐思与其他肠癌筛查技术对比

无创方法	检测内容	腺瘤检测灵敏度	I期腺癌检测灵敏度	检测特异性
FIT	粪便免疫化学检测	23.8%[4]	73.3%[4](I-III期)	94.9%[4]
粪便DNA	肠道脱落细胞DNA	42.4%[4]	93.3%[4](I-III期)	86.6%[4]
血浆Septin9	血浆游离DNA Septin9甲基化位点	~9.8%[5]	54.8%[5]	95.9%[5]
ColonES® 常乐思®	血浆游离DNA 多个甲基化位点	>90%	>95%	>95%

数据来源：公司官网，公司公告，东吴证券研究所

图 76：常乐思对不同受试者均有良好检出率

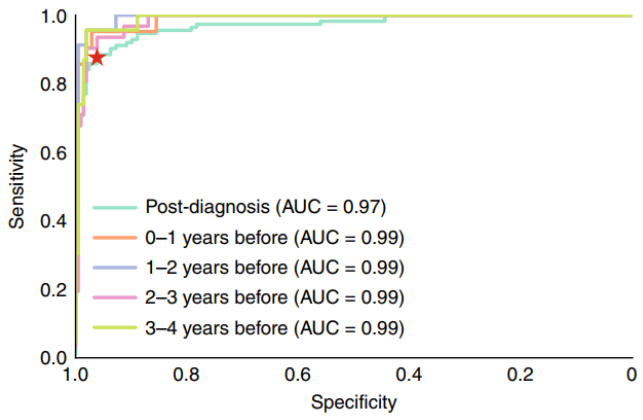


数据来源：公司官网，公司公告，东吴证券研究所

PanSeer： 2020 年 7 月，鹡远基因联合复旦大学在 Nature Communication 上发表科研成果。利用鹡远自主研发的 ctDNA 甲基化多癌筛查技术 PanSeer，研究人员对复旦大学于 2007 年牵头建设的泰州队列部分血液样本进行了长期、系统的癌症早期检测研究，该队列包含近 20 万社区人群。对于结直肠癌、食管癌、肝癌、肺癌和胃癌等 5 种常见恶性肿瘤，Panseer 在泰州队列的血样中实现了比临床诊断提前 4 年发现血液中的微量肿瘤甲基化信号。

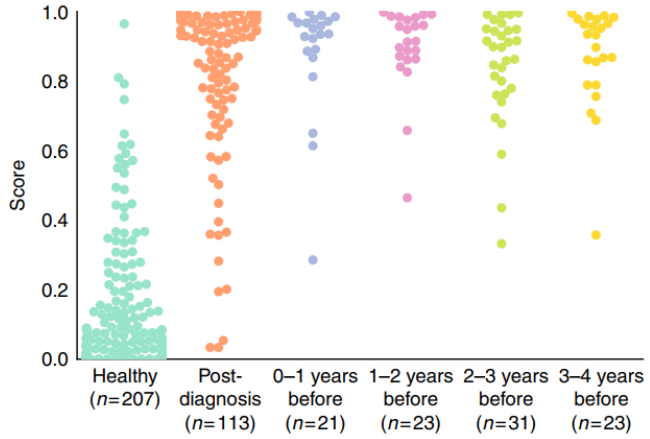
上述研究纳入了 191 个在采样时间点 1-4 年后确诊肿瘤的病人与 223 个在当地医院确诊后采集的肿瘤病人的血样，并选取了 414 个随访超过 10 年的健康受试者样本作为对照。在一个独立的测试样本集中，研究人员在 207 个对照样本重现 96.1%的特异性的前提下使用 PanSeer 在 113 个确诊后采集的病人样本和 98 名未确诊之前 1-4 年采集的样本中分别达到了 87.6%和 94.9%的敏感性。这是全球范围内首次实现泛癌种早筛技术在大型自然人群队列中的严格验证，目前鹡远基因处于全球泛癌种早筛研究第一梯队。

图 77：PanSeer 分析中 ROC 与 AUC 的值



数据来源：Nature Communications，东吴证券研究所

图 78：确诊前患者样本的 LR 评分



数据来源：Nature Communications，东吴证券研究所

6.5. 和瑞基因：贝瑞基因孵化企业，肝癌早筛领域先行者

贝瑞基因成立于 2010 年，于 2013 年成立基因肿瘤事业部，自主研发 cSMART 技术，开发中晚期肿瘤液态活检产品。和瑞基因作为贝瑞基因成员企业创立于 2017 年，是一家专注肿瘤全病程的基因检测公司，承接了贝瑞所有肿瘤业务和技术平台。和瑞建立了针对肿瘤高危人群和患者的完整基因检测产品服务体系：包括肿瘤遗传易感性分析、早期筛查、靶向与免疫用药检测、疗效监测、预后判断等系列产品。在肿瘤早期筛查诊断领域，启动了包括肝癌、肺癌及其它中国高危高发的一系列肿瘤早筛早诊临床研究项目，合作和服务网络覆盖全国超过 600 家三甲医院。

图 79：和瑞基因高管团队



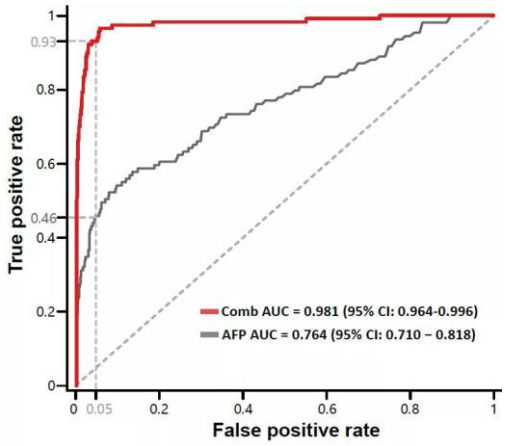
数据来源：公司官网，东吴证券研究所

目前，和瑞基因的核心产品是肝癌早筛产品莱思宁(Liver Screening)。2018 年 4 月，和瑞基因启动了多中心、前瞻性万人队列的肝癌极早期预警标志物筛查项目 PreCar。该项目由国家肝癌科学中心/上海东方肝胆外科医院和广州南方医院牵头，联合全国 15 家单位共同参与。根据公司在 2018 年 CSCO 上公布的数据，PreCar 的先导试验招募了 500 名 HCC 患者与 1000 名健康志愿者入组，在特异性 95%的情况下，可实现超 90%的灵敏度。至 2020 年 10 月，项目已累计入组超过 5000 人，部分人群达到 4-5 访视点，累计访视超 15000 次，预计将于 2023 年完成全部试验和产业落地的工作

基于 PreCar 的先导试验结果，和瑞于 2020 年 8 月将临床级肝癌早筛产品莱思宁（Liver Screening）以 LDT 形式商业化，其通过高通量全基因组测序识别受检者肝癌细胞极早期基因变异，并结合机器学习算法对多维度变异信息进行数据分析。该产品具有如下优势：**1）筛查精准度高**：根据公司官网介绍，产品检测的灵敏度和特异性分别达到了 95.7%和 93.1%，在传统血清学筛查为阴性的小肝癌患者中，cfDNA 检测阳性率为 54.5%，能够有效提升小肝癌临床筛查准确度；**2）极早期筛查能力强：**相比于传统血清标志物，cfDNA 对早期和极早期肝癌的检测准确度都显著高于传统血清学检测，莱思宁由此得以比传统检测方法提前 6-12 个月筛查出极早期的患者；**3）无创性：**筛查仅需 10ml 外周血液，可免于影像学辐射侵害。根据公司公告，后续随着前瞻性临床试验的推进，公司或将申报莱思宁的筛查 IVD 产品证以加速其产业化进程。

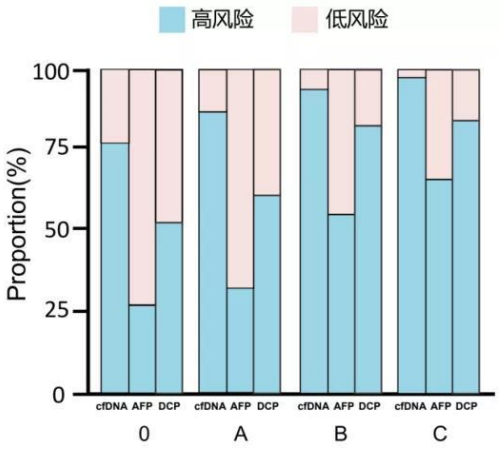
请务必阅读正文之后的免责声明部分

图 80：莱思宁检测性能的 ROC 曲线



数据来源：公司官网，东吴证券研究所

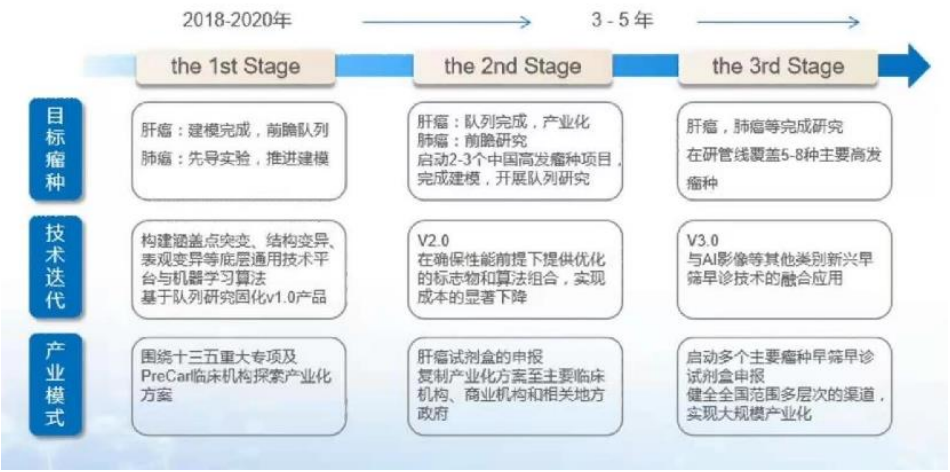
图 81：莱思宁诊断准确性高于血清标志物 AFP/DCP



数据来源：公司官网，东吴证券研究所

和瑞基因中长期计划中，将首先致力于推进莱思宁的产业化。同时，和瑞的研发管线计划在 3 到 5 年内覆盖 5-8 种主要高发肿瘤，以期覆盖更多人群。技术方面，和瑞目前已基本完成涵盖点突变、结构变异、表观变异等底层通用技术平台与机器学习算法的搭建，未来将进一步优化算法并融合其他新兴技术，实现成本的显著下降；产业落地方面，公司计划启动多个癌种早筛试剂盒的 IVD 申报，在全国多层次渠道中全面铺开。依靠公司自身技术优势及来自背后贝瑞的支持，和瑞基因早筛业务未来成长空间广阔。

图 82：和瑞基因早筛产品产业化进展及计划



数据来源：公司投资者材料，东吴证券研究所

7. 投资建议

高性能的癌症早筛产品具有较高临床价值和社会效益，是政策鼓励的方向。中国是恶性肿瘤高发大国，根据 IARC 数据，2020 年全国癌症新发病例 456.9 万例，死亡 300.3 万例，分别占全球的 23.7%与 30.2%。同时根据国家癌症中心报告，2012-2015 年间，我

国癌症病人总体五年生存率为 40.5%，而美国 2020 年癌症病人总体五年生存率接近 70%，除人群差异与治疗手段区别外，主要原因是美国肿瘤筛查率较高：以结直肠癌为例，早期腺瘤 5 年生存率近乎 100%，I 期也高达 90.1%，但至 IV 期仅有 10.4%，早筛是提高生存率重要手段。2019 年美国结直肠癌筛查率达 63%，而中国同期仅有 20%左右，因此我国癌症筛查率亟待提升。同时根据中共中央、国务院“健康中国行动”癌症防治实施方案，2022 与 2030 年我国总体癌症 5 年生存率将分别不低于 43.3%和 46.6%。而对于肿瘤早筛产品的临床价值评判标准主要包括灵敏度、特异性、PPV、NPV 等，其中灵敏度和 PPV 对于降低漏检率和假阴性具有重要意义。而从卫生经济学的角度看，假阳性及缺乏后续介入手段会降低筛查的社会效益。具有临床指导意义、高性能、且能够提高患者依从性的肿瘤早筛产品在政策鼓励下价值逐渐凸显。

肿瘤早筛潜在市场空间超千亿，单癌与泛癌赛道极为宽阔。癌症早筛产品需求强，主要面向高风险无症状人群，基数庞大。以结直肠癌筛查为例，中国抗癌协会建议 40-70 岁人口定期接受结直肠癌筛查，2019 年达 6.3 亿人，而其定义高风险人群达 1.2 亿。根据 Frost & Sullivan，预计 2030 年中国结直肠癌筛查渗透率可达 39.8%，对应市场规模 198 亿元。同时基于液体活检等新技术的分子诊断早筛方法性能优异，提高患者依从性，且能够解决检测金标准医疗资源不足等问题。根据我们测算，Fit-DNA 等分子诊断筛查法 2030 年市场规模有望达 115 亿元，占结直肠癌早筛市场规模总体的 57.9%。其他单癌如肝癌、肺癌、乳腺癌、胃癌、宫颈癌等筛查同样临床意义明确，渗透率有望不断提升，对应 2030 年市场规模多在百亿以上。另外，泛癌筛查可直接面向健康、有支付能力的人群，据燃石医学招股书，2030 年中国基于 NGS 的泛癌筛查市场规模有望达 289 亿美元，测序成本持续降低后泛癌筛查可及性将大大提升。早筛市场的潜在空间超千亿，赛道极为宽阔。

早筛行业壁垒极高，技术平台+临床试验投入+商业化路径构建企业护城河。从当前技术路径看，液体活检肿瘤早筛技术逐渐兴起，在 ctDNA 的富集、测序、遗传信息解读等领域不断实现突破。尤其是针对 ctDNA 的甲基化检测，其优势包括更强的检测信号、更好的检测性能、以及特异性识别肿瘤位置等。多组学与大数据算法的应用则有助于更丰富的生物信息解读，是未来早筛技术的发展方向。从循证医学、数据有效性和海外及国内监管部门的审批状况看，大规模前瞻性的临床试验是早筛产品获证的必要不充分条件。商业化方面，早筛产品可以 IVD 产品模式或 LDT 服务模式落地。短期看，LDT 模式无需高额临床试验投入，且受新医疗器械监督管理条例鼓励，监管放松，有望成为众多创新性早筛产品的落地途径。长期看，IVD 早筛获证受益其合规性、更广的适用人群和更宽的商业模式选择，是早筛产品大规模商业化、做大营收规模并获取高市占率的唯一途径。从当前各企业进展看，单癌早筛商业化已开启，泛癌商业化仍有待验证。

借鉴海外早筛双子星 Exact Sciences 与 Grail 的发展路径，应当关注早筛企业的技术突破、临床试验进程及阶段性结果和商业化里程碑事件。精密科学的 Cologuard 2020 年实现销售收入约 8.2 亿美元，是全球商业化最成功的早筛产品。其商业化放量取决于

产品与金标准对比的优异的性能（灵敏度 92.3%、特异性 86.6%），以及对支付方（进入医保、商保）、医生（进入临床指南、药企合作销售代表推广）、患者依从性（商业化广告、远程诊疗等）问题的解决；以靶向甲基化检测法为技术基础的泛癌筛查企业 Grail，其技术平台（甲基化、多组学、机器学习等）优势较强，临床试验矩阵搭建全面、严谨、完善，横向进入其他癌种或泛癌扩张易实现，未来产品落地有望迅速抢占市场。国内企业的肿瘤早筛研发进度与海外同步进行，技术方面不逊于海外企业；临床试验资源丰富，成本更低；商业化前景则有中国更为庞大的人口基数优势，极具投资价值。

综上，我们认为早筛黄金赛道风口已近，早筛企业的技术平台及研发管线布局，临床试验进度与阶段性的优异成果，以及商业化前景和里程碑事件共同构成其核心价值。我们建议投资者积极关注：1）肿瘤早筛“第一证”，结直肠癌筛查商业化先驱诺辉健康；2）肝癌筛查前瞻性临床试验领先企业泛生子、和瑞基因；3）强 NGS 甲基化技术平台，泛癌筛查研究优势企业燃石医学、鹍远基因等。

8. 风险提示

1）行业技术进步不及预期：若技术进步趋缓迟迟无法提高产品性能或降低产品成本，则早筛市场规模难以扩大。

2）企业研发进度不及预期及失败风险：肿瘤早筛属于高科技属性行业，企业研发及临床试验投入较大，若最终产品研发或报证证失败则对企业经营造成较大负面影响。

3）创新性抗癌药出现：若有创新性抗癌药出现将癌症改善为慢性疾病，则将大幅降低早筛产品需求。

4）颠覆性新技术的出现：若有颠覆性技术出现，则行业可能短期内集中度迅速倾斜，对行业内现有公司造成负面影响。

5）政策变动及合规风险：若监管政策趋严，则可能限制早筛产品的商业化进程及临床端推广。

免责声明

东吴证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，本公司不对任何人因使用本报告中的内容所导致的损失负任何责任。在法律许可的情况下，东吴证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

市场有风险，投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息，本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性，也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用、刊发、转载，需征得东吴证券研究所同意，并注明出处为东吴证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

东吴证券投资评级标准:

公司投资评级:

买入：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对大盘在 15%以上;

增持：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对大盘介于 5%与 15%之间;

中性：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对大盘介于-5%与 5%之间;

减持：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对大盘介于-15%与-5%之间;

卖出：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对大盘在-15%以下。

行业投资评级:

增持： 预期未来 6 个月内，行业指数相对强于大盘 5%以上;

中性： 预期未来 6 个月内，行业指数相对大盘-5%与 5%;

减持： 预期未来 6 个月内，行业指数相对弱于大盘 5%以上。

东吴证券研究所

苏州工业园区星阳街 5 号

邮政编码：215021

传真：（0512）62938527

公司网址： http://www.dwzq.com.cn

