

黄金赛道风已来，早筛市场七大问

——癌症早筛行业深度报告系列1

报告要点：

癌症早筛定位在“健康人群”，技术逐步成熟，国内外产品陆续进入商业化阶段，受到政策、资本的关注。我们对早筛市场进行了研究成果的初步梳理，总结为两篇深度观察，前篇主要基于市场关注的早筛市场供需、技术路径、行业壁垒等七大相关问题进行详解，后篇将目前商业化程度较为成熟的肠癌、肝癌早筛进行产品、格局、场景进行对比分析。

传统筛查方法存在医疗资源不足、依从性低、敏感性和特异性不理想、有一定副作用或并发症等不同局限性。为了解决传统癌症早筛技术存在的临床痛点、打破相应的技术困境，近年来随着液体活检技术的不断发展和突破，使得癌症精准早筛成为可能。当前时点，癌症早筛仍处于早期发展阶段，商业化之路刚刚启航。面对这一新兴的前瞻性领域，市场存在诸多疑问。

团队持续跟踪分子诊断应用的发展和动态，2020年8月发布的《国元证券行业研究-分子诊断深度：精准医疗，看PCR还是NGS?》对分子诊断在癌症早筛的应用进行了详细的分析。本篇报告将重点剖析以下投资者比较关心的问题：

- (1) 癌症早筛意义何在？潜在市场需求多大？
- (2) 癌症早筛是同质化竞争吗？
- (3) 最具落地潜力的技术路径是什么？
- (4) 什么才是优秀的癌症早筛产品？
- (5) 早筛商业化落地：医院 vs 体检，哪个更优？
- (6) 单癌种 vs 泛癌种：哪个更佳？
- (7) 癌症早筛还有哪些障碍需要攻克？

● 投资建议

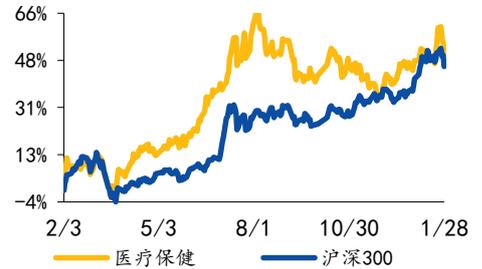
癌症早筛市场空间广阔，目前仍处于早期探索阶段，中外企业同台竞技，在政策推动早筛行业发展、早筛技术逐渐成熟、成本不断降低、大众对早筛认知度逐步提升等驱动力下，具有高成长性，因此我们给予行业推荐评级。重点推荐结直肠癌早筛领域的艾德生物、肝癌早筛领域领跑者和瑞基因和泛生子，建议关注获得肠癌早筛“第一证”的拟上市企业诺辉健康，建议关注国内泛癌种早筛领先企业燃石医学。

● 风险提示

研发不及预期；市场竞争风险；销售不及预期；疫情恢复不及预期；行业政策变动风险。

推荐|首次

过去一年市场行情



资料来源：Wind

相关研究报告

《国元证券行业研究-2021年医药生物行业策略报告：聚焦黄金赛道，寻找疫后高光》2020.12.04

《国元证券行业研究-分子诊断深度：精准医疗，看PCR还是NGS?》2020.08.13

报告作者

分析师 刘慧敏
执业证书编号 S0020520110001
电话 021-51097188
邮箱 liuhuimin@gyzq.com.cn

联系人 朱琪璋
电话 021-68869125
邮箱 zhuqizhang@gyzq.com.cn

目 录

Q1: 癌症早筛意义何在? 潜在市场需求多大?	5
1.1 肿瘤早筛显著提高患者生存率.....	5
1.2 传统早筛手段依从性低, 政策推动癌症防治关卡前移	7
Q2: 癌症早筛是同质化竞争吗?	12
2.1 技术壁垒: 早筛对检测技术要求高, 准确度仍有提高空间	12
2.2 合规壁垒: 前瞻性研究是早筛产品获批和商业化的必经之路	12
Q3: 最具落地潜力的技术路径是什么?	16
3.1 技术路径的选择: ctDNA 甲基化是主流, 多组学是未来发展趋势.....	16
3.1.1 ctDNA 甲基化-癌症早筛的主流标志物.....	16
3.1.2 多组学技术: “下一代液体活检”, 降低假阳性率的“有力武器”.....	19
3.2 早筛产品的有效性: 敏感性/特异性是基础, 阳性/阴性预测值是关键	20
Q4: 什么才是优秀的癌症早筛产品?	22
Q5: 早筛商业化落地: 医院 vs 体检, 哪个更优?	26
Q6: 单癌种 vs 泛癌种: 哪个更佳?	28
Q7: 癌症早筛还有哪些障碍需要攻克?	33
8. 国外癌症早筛代表企业	34
8.1 Grail: 泛癌种早筛领域的先行者和专注者	34
8.1.1 从实验室到临床应用: 入组人数和试验进度全球领先	35
8.1.2 技术路线选择: 靶向甲基化测序优势明显	37
8.1.3 Galleri 在 PPV 和 FPR 上表现优异, 能有效避免“过度诊疗”.....	39
8.2 Exact Sciences: 美国结直肠癌早筛龙头企业.....	42
8.2.1 Cologuard 检测性能优异, 弥补高准确性非侵入性肠癌早筛产品的空 白	42
8.2.2 医保覆盖+政策鼓励双轮驱动 Cologuard 加速放量.....	44
8.2.3 肝癌和泛癌种早筛研究	45
8.3 Guardant Health: 液体活检领域领导者, 聚焦结直肠癌早筛	48
8.4 Thrive Earlier Detection-结合 ctDNA 突变和蛋白质标志物的泛癌种早筛企 业	51
8.5 Freenome: 多组学 AI 检测平台用于肠癌早筛	54
9. 风险提示	55

图表目录

图 1: 2010-2020 年国内癌症发病/死亡率持续上升 (%)	5
图 2: 2020 年中国癌症新发/死亡病例数位居全球第一 (%)	5
图 3: 肿瘤早筛和早诊的区别	6
图 4: 中国人群结直肠癌 5 年生存率分期对比.....	6
图 5: 2009-2015 年美国不同癌症分期五年生存率情况 (%)	6
图 6: 中美不同癌种筛查手段筛查率对比	7

图 7: 癌症早筛行业核心驱动力	11
图 8: 液体活检技术的挑战	12
图 9: 早检产品临床研究路径时间轴	13
图 10: 国内外主要早筛企业目前研究进展和商业化情况	15
图 11: 不同早筛标志物的信号丰富度和信号强度对比	17
图 12: 利用血液中 DNA 甲基化模式追踪肿瘤	17
图 13: 靶向甲基化测序的 LoD 显著优于其他技术路线	19
图 14: 衡量癌症早检产品性能的核心统计参数	20
图 15: 影响敏感性和特异性的因素	21
图 16: AUC 可以衡量早筛产品的综合性能	21
图 17: 美国早筛龙头 Exact Sciences 的 Cologuard 的研发和商业化历程	23
图 18: 国内早筛产品和 Cologuard 在不同放量催化因素上的对比	25
图 19: 癌症早筛的潜在用户群体	26
图 20: 单癌症和泛癌症筛查模式对比	28
图 21: 癌症早筛的前瞻性研究普遍耗时长	31
图 22: 泛癌种早筛亟待解决的困难	32
图 23: 单癌种早筛和泛癌种早筛在不同维度的对比	32
图 24: Grail 发展历程和融资情况	34
图 25: Galleri 主要核心检测指标优异	35
图 26: Galleri 能显著提高早筛覆盖癌种数	35
图 27: CCGA 项目的 3 个子研究计划	36
图 28: CCGA-1 整体设计方案	38
图 29: 靶向甲基化测序的 LoD 显著优于其他技术路线	38
图 30: Galleri 对癌症不同分期检测的敏感性	39
图 31: GGCA-2 研究可实现较为准确的组织溯源 (TOO)	39
图 32: FPR 风险随着检测次数而累积	40
图 33: Galleri 可以在更早期阶段检测出癌症	40
图 34: Galleri 可以避免 39% 的癌症死亡例数	40
图 35: 癌症死亡率的降低带来的经济价值巨大	41
图 36: Galleri 重点覆盖人群	41
图 37: Galleri 可以有效避免“过度诊疗”	41
图 38: Exact Sciences 发展历史	42
图 39: 传统便隐血检测和结肠镜检查的局限性	43
图 40: 新标志物和 Cologuard 检测标志物检测性能对比	44
图 41: Exact Sciences 肠癌早筛产品研发大事记	44
图 42: Cologuard 被纳入多个癌症筛查指南	45
图 43: 公司 Cologuard 历年检测量和贡献收入	45
图 44: 公司肝癌早筛和产品传统筛查手段检测性能对比	46
图 45: Exact Sciences 泛癌种早筛初步研究数据	46
图 46: Exact Sciences 营收及增速 (百万美元、%)	47
图 47: Exact Sciences 净利润情况 (百万美元, %)	47
图 48: Exact Sciences 费用率情况 (%)	47

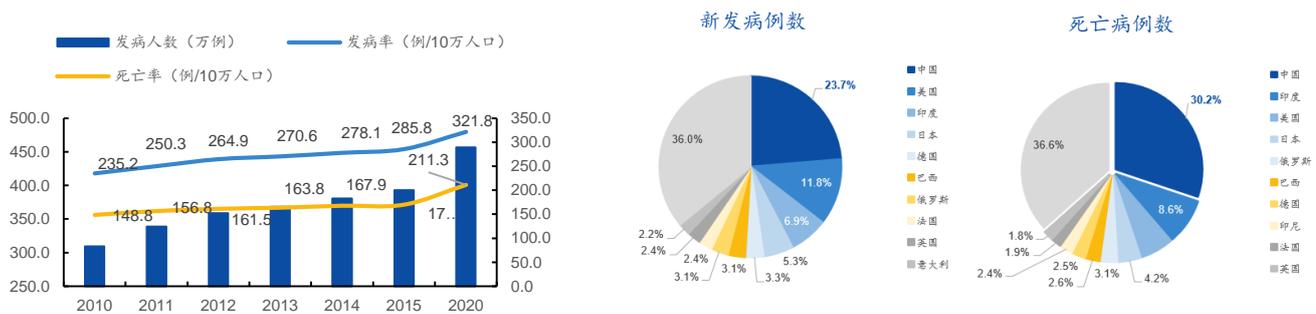
图 49: Exact Sciences 毛利率情况 (%)	47
图 50: Guardant Health 四款液体活检产品的用途和潜在市场空间	48
图 51: 美国结直肠癌筛查率变化趋势 (%)	49
图 52: 美国 1995-2016 年不同年龄段 CRC 发病率变化趋势	49
图 53: Guardan Health 的 ELIPSE 临床试验	49
图 54: LUNAR-2 最新研究成果	49
图 55: Guardant Health 营收和归母净利润及增速情况	50
图 56: Guardant Health 费用率情况	50
图 57: 公司核心产品 CancerSEEK	51
图 58: CancerSEEK 的特异性和不同癌症阶段的灵敏性	52
图 59: CancerSEEK 在不同癌种中的检测敏感性	52
图 60: 对 CancerSEEK 检测阳性的患者进行癌症组织溯源	52
图 61: DETECT-A 研究中不同检测维度的性能比较	53
图 62: DETECT-A 研究中检测出的癌种分布情况	53
图 63: Freenome 多组学平台对于结直肠癌早期检测的敏感性高于晚期	54
图 64: Freenome 多组学血液检测敏感性高于传统 FIT 检测	54
表 1: 主要癌症确诊时中晚期占比	5
表 2: 现阶段主要早筛手段对比 (以结直肠癌为例)	7
表 3: 不同癌种的筛查和诊断手段	8
表 4: 液体活检相比组织活检具有诸多优势	9
表 5: 肿瘤早筛相关政策情况	9
表 6: 国内主要癌症单癌种早筛和泛癌种早筛市场空间测算 (亿元)	10
表 7: 回顾性研究和前瞻性研究的比较	14
表 8: 癌症早筛前瞻性研究具有投入时间长、金额大的典型特征	14
表 9: 液体活检技术不同检测对象对比	16
表 10: ctDNA 点突变和甲基化对比	18
表 11: ctDNA 甲基化是国内外早筛企业采用的主流检测标志物	19
表 12: 中国和美国的肠癌早筛市场对比	24
表 13: 几种主要癌症的高危人群和规模	26
表 14: 国内外代表性癌种早筛企业和研究进展	29
表 15: 单癌种和多癌种早筛对比	30
表 16: Grail 四大前瞻性临床研究情况	35
表 17: PPV 与 USPSTF 推荐的现有筛查的比较	39
表 18: 美国不同结直肠癌早筛方法对比	43

Q1：癌症早筛意义何在？潜在市场需求多大？

1.1 肿瘤早筛显著提高患者生存率

恶性肿瘤已经成为严重威胁中国人群健康的主要公共卫生问题之一，防控形势严峻。中国是癌症大国，根据国家癌症中心数据，我国恶性肿瘤死亡占居民全部死因的**23.91%**，2015年恶性肿瘤发病人数约392.9万人，死亡人数约233.8万人，相当于平均每分钟约有**7.5**个人被确诊为癌症。近10多年来，恶性肿瘤的发病和死亡均呈持续上升趋势，发病率和死亡率每年保持约3.9%和2.5%的增幅。根据世界卫生组织国际癌症研究中心（IARC）近日发布的2020年全球最新癌症负担数据，2020年全球癌症新发病例和死亡病例分别为1929万例、996万例，其中中国新发癌症病例和死亡病例分别为457万例、300万例，分别占比**23.7%**、**30%**，均位居全球第一。我国每年恶性肿瘤的医疗花费超过**2200**亿元，已经成为家庭和医保基金的重要支出。根据Frost & Sullivan发布报告数据显示，预计2023年中国治疗癌症的费用会增加到3517亿美元，2030年则会增长至**5920**亿美元。

图 1：2010-2020 年国内癌症发病/死亡率持续上升（%） 图 2：2020 年中国癌症新发/死亡病例数位居全球第一（%）



资料来源：国家癌症中心，国际癌症研究中心（IARC），国元证券研究所

资料来源：世界卫生组织国际癌症研究中心（IARC），国元证券研究所

大部分癌症患者确诊时在中晚期，肿瘤早筛有望提高早期患者占比，更早实现治疗，从而提高患者五年生存率。在疗效确切且副作用小的相关治疗药物被开发出来之前，对潜在高风险人群进行早筛和及时治疗，是当前提高患者生存率最有效的途径。然而大部分癌症患者（尤其是早期症状不明显的肺癌、肝癌等癌种）临床确诊时往往已是中晚期，发生转移并扩散到身体其他部位，一旦发生转移，治疗非常困难且费用昂贵。因此如何在肿瘤早期甚至极早期就能检测和识别，真正实现肿瘤的早筛和早干预，从而最大程度改善患者发展至中晚期才去就医的现状，是一个尤为迫切且艰巨的任务。

表 1：主要癌症确诊时中晚期占比

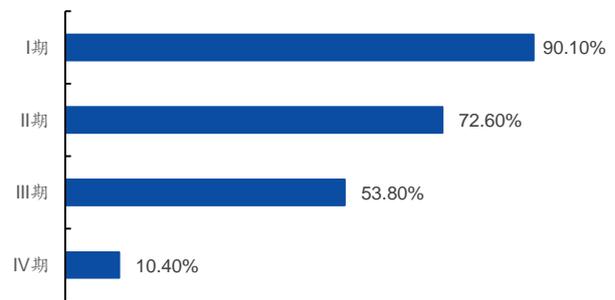
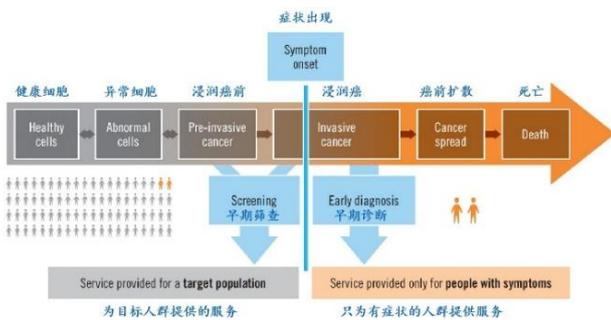
癌种	确诊时中晚期比例
肺癌	~75%
肝癌	70-80%
结直肠癌	83%
乳腺癌	中国 82%，美国 <40%
胃癌	中国 70-80%
胰腺癌	I 期患者中国 5%，日本 50%
肺癌	中国 >95%，上海三甲 >80%

资料来源：全国肿瘤登记中心，《原发性肝癌诊疗规范》等公开资料，国元证券研究所

肿瘤早筛是指用快速、简便的方法，从大量看起来健康、尚未出现症状的目标人群中筛选出极少数肿瘤高危群体，可以及早发现肿瘤、降低发病风险，尤其是发病率和死亡率高、发展周期长的癌种，比如肺癌、胃癌、结直肠癌等。以结直肠癌为例，中国人群结直肠癌的五年生存率在I、II、III、IV期分别为90.1%、72.6%、53.8%和10.4%；根据美国癌症协会（ACS）2020年发布的《2020年癌症统计》，2009-2015年间局部转移癌患者五年生存率远远高于远端转移癌患者（89% vs 21%）。因此，肿瘤早发现和早诊断对于提升患者的生存率至关重要，同时也能减少国家和个人的医疗支出负担：结直肠癌癌前病变的治疗费用约2万元，而晚期（IV期）的治疗费用超过25万元；晚期肺癌患者治疗费用是早期治疗费用的2倍以上。根据世界卫生组织数据，1/3的癌症可以通过早期发现得到治疗。

图 3：肿瘤早筛和早诊的区别

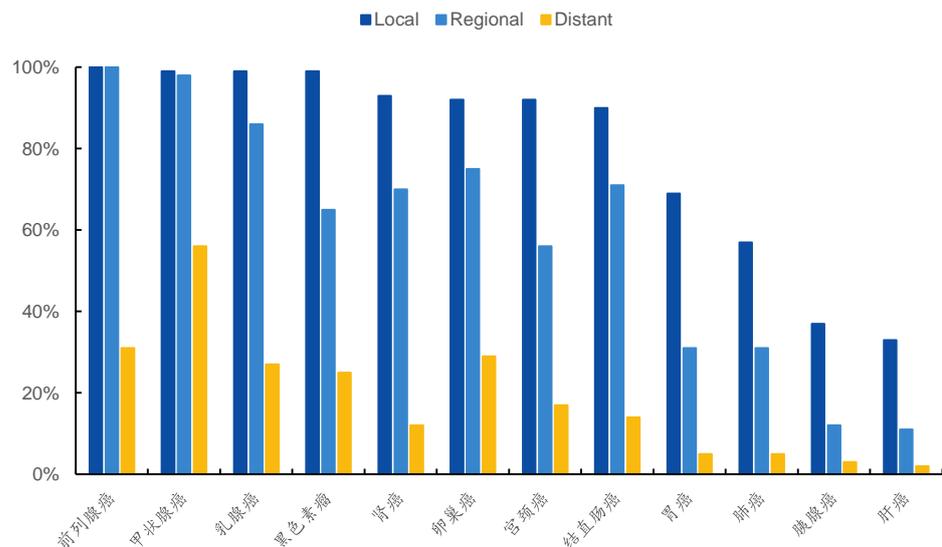
图 4：中国人群结直肠癌 5 年生存率分期对比



资料来源：WHO 《Guide To Cancer Early Diagnosis》，国元证券研究所

资料来源：《中国体检人群结直肠癌及癌前病变白皮书》，国元证券研究所

图 5：2009-2015 年美国不同癌症分期五年生存率情况 (%)



资料来源：美国癌症协会（ACS），国元证券研究所

注：根据癌症扩散位置可以分为 Local（局部）、Regional（区域）和 Distant（远发）

1.2 传统早筛手段依从性低，政策推动癌症防治关卡前移

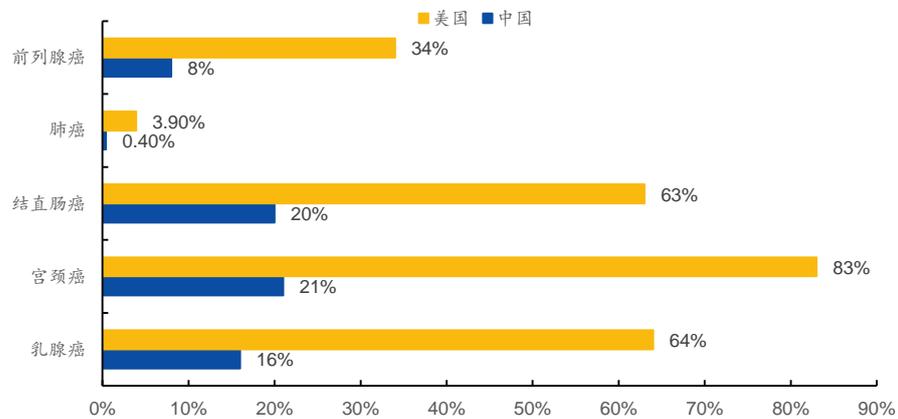
传统早筛手段有诸多局限性，且多数癌种尚无有效的早筛查手段，依从性普遍较低。传统早筛手段主要包括内镜、影像学检测（CT、MRI等）、组织活检等，普遍存在一定的局限性。其中内镜筛查虽然能够较早期发现消化道癌，但属于侵入性筛查，检查过程痛苦，对病人体质要求较高，不包括在常规体检项目中，且中国内镜医师相对匮乏，医疗资源紧张，导致筛查渗透率较低；影像学手段通常具有辐射性，对早期癌症的识别力较低；组织活检取样困难，肿瘤异质性容易造成取样不完全，不利于诊断分型又容易导致并发症，同时假阳性率和假阴性率也较高。多数癌种尚无有效的早筛手段，根据美国国家肿瘤中心（NCI）指南，目前仅有乳腺癌、宫颈癌和结直肠癌有推荐的筛查手段，其中乳腺癌早筛使用的钼靶技术仍具有辐射、产生疼痛感等缺陷。其他多数癌种没有推荐适合筛查的检测手段。

表 2：现阶段主要早筛手段对比（以结直肠癌为例）

筛查手段	优点	缺点
肠镜	结直肠癌检查“金标准”，准确率高	检前准备复杂，做肠镜之前需要“清肠”，对身体有一定伤害；侵入性，检查过程痛苦，且存在手术风险和并发症风险
便隐血检测	无创，非侵入	灵敏度较低，假阳性率较高，易遗漏无柄锯齿状腺瘤，有的医疗机构缺乏基础设施和资源进行检测
直肠检测	简单，有效	检查过程患者会感到不适和疼痛
肿瘤标志物	能够发现早期肿瘤	肿瘤标志物项目较多，难以覆盖所有指标，易出现假阳性
AI 医学影像	让肠镜检查更准确，降低误诊漏诊率，提高医生工作效率	通常具有辐射性，而且对早期癌症的识别力较低
粪便检测	灵敏度高、非侵入性、标本取材简便易保存	定价较高，未纳入医保

资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

图 6：中美不同癌种筛查手段筛查率对比



资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

表 3：不同癌种的筛查和诊断手段

癌种	筛查人群	诊断手段	NCI 指南筛查建议	国内指南筛查建议	国内相关指南
只有 3 种癌症有 NCI 指南					
乳腺癌	女性 40-54 岁	钼靶	每年筛查一次	每 2 年 (45-69 岁人群)	《中国女性乳腺癌筛查指南》(2019 年版)
	女性 55 岁以上	钼靶	每 2 年筛查一次		
宫颈癌	女性 21-29 岁	涂片及 HPV-DNA	每 3 年筛查一次	每 3 年	《中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识》(2017 年版)
结直肠癌	男/女 50 岁以上	多靶标粪便 DNA	每 3 年筛查一次	每 1-3 年	《中国结直肠癌筛查与早诊早治指南 (2020)》
		肠镜	每 10 年筛查一次	每 5-10 年	
没有 NCI 指南					
肺癌	吸烟, 年龄 55-74 岁	低剂量螺旋 CT	无指南	高危人群建议筛查	《中国肺癌低剂量螺旋 CT 筛查指南》(2018 年版)
前列腺癌	男性 50 岁以上	PSA 及肛肠检测	无指南	-	《中国肺癌低剂量螺旋 CT 筛查指南》(2018 年版)
子宫内膜癌	绝经后女性	-	无指南	高危人群每年筛查	无指南
肝癌	具有症状迹象	AFP、超声、CT、MRI	无指南	-	《子宫内膜癌筛查和早期诊断专家共识草案》(2017 年版)
卵巢癌	具有症状迹象	CA125、超声	无指南	-	《中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见》(2014 年版)
食道癌	具有症状迹象	内窥镜	无指南	高危人群建议筛查	无指南
胰腺癌	具有症状迹象	CT、MRI、超声内镜	无指南	-	无指南
胃癌	具有症状迹象	内窥镜	无指南	>40 岁的高危人群建议筛查	无指南
甲状腺癌	具有症状迹象	细针穿刺活检、CT	无指南	-	无指南
胆管癌	具有症状迹象	超声、CT、MRI	无指南	-	无指南
睾丸癌	具有症状迹象	AFP、HCG	无指南	-	无指南
脑癌	具有症状迹象	CT、MRI	无指南	-	无指南
膀胱癌	具有症状迹象	膀胱镜检查	无指南	-	无指南
胃肠道间质瘤	具有症状迹象	CT、MRI	无指南	-	无指南

资料来源：NCI 癌症指南，国内各癌症筛查指南，国元证券研究所

液体活检技术弥补常规早筛手段缺陷，市场容量大。传统检测手段主要包括肿瘤标志物检测、医学影像学检测、内镜检查等，应用广泛，但是存在侵入性、取样困难、敏感度较低、肿瘤异质性等诸多局限性。近几年，基于 PCR、NGS 等分子诊断技术，以非固态生物组织为标本进行取样的液体活检技术发展迅速，在癌症早筛领域应用前景广阔，也是国内外基因检测科研机构和厂商布局的热点。液体活检是一种非侵入式的血液检测，能通过检测肿瘤或其转移灶释放到血液中的循环肿瘤细胞 (CTC)、循环肿瘤 DNA (ctDNA) 碎片和外泌体来判断肿瘤的基因突变情况。

液体活检相比传统筛查手段具有明显优势，是癌症早筛最大的突破口，应用前景广阔。相比传统的早筛手段，液体活检具有诸多优点：

- **取样方便，非侵入性：**液体活检检测对象是血液、尿液或粪便等液体样品，取样简单，能够显著降低成本并减少患者的创伤和风险；
- **实现泛癌种检测：**影像学手段和内镜检查每次只能检查特定位点的肿瘤病灶，液体活检通过一次检测可以实现多个癌种的覆盖；
- **可重复取样：**液体活检操作简便、检测速度快，可重复性获取样本进行高频检测；
- **有效应对肿瘤异质性：**恶性肿瘤异质性强，液体活检可反映肿瘤的基因组全貌，在减少肿瘤异质性对诊断造成偏差的同时，也能及时反映肿瘤发展的动态变化。

表 4：液体活检相比组织活检具有诸多优势

	液体活检	组织活检
检验样本	血液、唾液、尿液等非固态生物组织	组织
检验技术	PCR、基因芯片技术、NGS 技术等	以 PCR 为主
优势	取样方便，非侵入性；实现泛癌种检测；可重复取样；有效应对肿瘤异质性	肿瘤细胞含量高，信息含量丰富；技术要求较低，检验易操作；价格在 300-800 元之间，临床应用广泛
劣势	技术要求高，操作专业性强；敏感性低，漏检率较高；价格偏高，一般在 3000 左右	通过手术、穿刺方式获取样本，患者伤害较大；无法克服肿瘤异质性；存在加速肿瘤转移风险

资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

政策推动癌症防治关卡前移，早筛覆盖率有望逐步提升。目前我国癌症发病率和死亡率都位居世界前列，每年癌症治疗费用超过 2200 亿元。过去十年，政府已经成为推动癌症早筛发展的重要力量，推出多项政策促进癌症的早筛早诊。2016 年国务院发布的《“健康中国 2030”规划纲要》提出要强化慢性病筛查和早期发现，对高发地区重点癌症开展早诊早治工作，推动癌症、脑卒中、冠心病等慢性病的机会性筛查，并**提出到 2030 年要实现全人群、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%**；《2019 年政府工作报告》指出“**要实施癌症防治行动，推进预防筛查，早诊早治和科研攻关，着力解决民生痛点**”；2020 年 8 月，国家科技部重点专项“**高发恶性肿瘤早筛早诊技术研发及应用项目**”发布，旨在针对国内高发的肺癌和消化道癌，构建高灵敏度、高特异性、高效经济的**恶性肿瘤液体活检早诊技术体系**，开发具有完全自主知识产权的筛查/早诊试剂盒。此外，部分地方政府已经开展癌症筛查项目，提供免费筛查服务，进一步提高癌症早筛早诊的覆盖面。

表 5：肿瘤早筛相关政策情况

时间	政策/文件	部门	相关内容
国家政策			
2012.11	《城市癌症早诊早治项目管理办法（试行）》	原卫生部	全国范围内开展肺癌、乳腺癌、大肠癌、上消化道癌和肝癌高危人群的评估、筛查和早诊早治
2016.10	《“健康中国 2030”规划纲要》	国务院	强调“全面健康”落实预防为主，强化早诊断、早治疗、早康复；针对高发地区重点癌症开展早诊早治工作等
2016.12	《“十三五”脱贫攻坚规划》	国务院	加强肿瘤随访登记，扩大癌症筛查和早诊早治覆盖面
2016.12	《“十三五”国家信息化规划》	国务院	推进基因芯片和测序技术在遗传性疾病诊断、癌症早诊和疾病预防检测中的应用
2017.01	《“十三五”卫生与健康规划》	国务院	开展肿瘤早诊早治工作，早诊率达到 55%，提高 5 年生存率
2017.02	《中国防治慢性病中长期规划（2017-2025 年）》	国务院	加强癌症防治工作，降低疾病风险，提高居民健康期望寿命
2018.12	《18 种癌症诊疗规范》	卫健委	将体外诊断早期筛查和传统的筛查手段都列为主流筛查手段
2019.03	《2019 年政府工作报告》	国务院	要试试癌症防治行动，推进预防筛查、早诊早治和科研攻关，着力解决民生痛点
2019.09	《健康中国行动——癌症防治实施方案（2019-2022 年）》	卫健委等 10 部委	将推进癌症早期筛查和早诊早治，推进癌症区域医疗中心建设，并促进境外新药在境内同步上市
2020.08	“高发恶性肿瘤早筛早诊技术研发及应用项目”	国家科技部	目标是重点突破恶性肿瘤筛查及早诊早治液体活检关键技术，构建高灵敏度、高特异性、高效经济的恶性肿瘤液体活检早诊技术体系，开发具有自主知识产权的筛查/早期诊断试剂盒。
地方政策			
2019.07	-	重庆市政府	已启动 2019—2020 年度城市癌症早诊早治项目，推出 5 万人的防癌风险评估问卷调查，并对 1 万人次的高危人群进行免费临床筛查
2019.10	-	河北省政府	2019 年将在石家庄市、唐山市、邢台市、邯郸市对 45 岁~74 岁的常住户籍人口免费开展肺癌、结直肠癌、上消化道癌、乳腺癌、肝癌 5 种常见癌症高危人群的评估、筛查和早诊早治工作
2019.06	-	湖南省政府	实施城市癌症早诊早治项目，具体筛查项目为肺癌、乳腺癌、上消化道癌、结直肠癌和肝癌五大癌症
-	-	上海市	自 2003 年开始尝试大肠癌筛查，坚持为符合条件的居民提供大肠癌免费筛查项目
2020.04	-	天津市	2020 年将在 30 万 40 岁至 50 岁常住居民中开展大肠癌筛查，市人民医院等医疗机构，为筛查出的高危人群免费施行全结肠镜检查

表 5：肿瘤早筛相关政策情况

时间	政策/文件	部门	相关内容
-	-	浙江温岭市	从 2010 年开始为当地 50-74 岁人群开展结直肠癌筛查，并为接受筛查的人群提供长达 4 年的随访
2019	-	江苏徐州	2019 年，徐州市在城市人群中继续开展肺癌、乳腺癌、大肠癌、上消化道癌和肝癌高危人群的评估、筛查和早诊早治，共对 1.7 万人进行问卷调查和高危评估，对评估发现的高危人群进行癌症筛查，同时按照项目随访方案要求对 2014-2018 筛查发现的阳性人群开展随诊工作

资料来源：政府官网，公开资料整理，国元证券研究所

相比“拥挤”的肿瘤个性化治疗领域，肿瘤早筛尚处于“蓝海”市场，潜在空间巨大。相比伴随诊断面对的癌症中晚期人群，肿瘤早筛面向的是庞大的“表面健康”人群或潜在高危人群，而且相比伴随诊断的低频次检查，早筛产品具有一定的“复购性”，市场规模要数倍于伴随诊断市场。根据燃石医学招股说明书，国内癌症早筛市场规模将从 2019 年的 184 亿美元增长至 2030 年的 **289 亿美元，CAGR 为 4.2%**。我们对肝癌、结直肠癌两种发病率较高、目前早筛产品进展较快的癌症进行液体活检早筛潜在市场空间测算，预计 2030 年肝癌和结直肠癌早筛的潜在市场空间分别为 106.5 亿元和 96 亿元。

表 6：国内主要癌症单癌种早筛和泛癌种早筛市场空间测算（亿元）

癌种	潜在适用人群	2030 年渗透率 (%)	2030 年早筛价格	检测次数/年	2030 年市场空间 (亿元)
肝癌	肝硬化：~700 万；乙肝：~9000 万；丙肝：~1000 万	肝硬化：30% 肝炎：10%	500-1000 元（中值 750 元）	肝硬化：2 次/年 肝炎：1 次/年	106.5
结直肠癌	1.2 亿结直肠癌高危人群	假设渗透率为 15%	500 元	-	96
泛癌种	50-75 岁人群：2030 年预计达到 4.87 亿人（高风险人群）	5%	2000 元	1 次/年	494.06

资料来源：国元证券研究所预测

针对目前距离商业化落地较近的结直肠癌和肝癌领域的早筛布局，我们进行了详细的测算和竞争格局对比，详见我们癌症早筛行业深度报告系列 2《从肠癌和肝癌早筛窥见未来》

我们认为未来癌症早筛市场发展的核心驱动力主要体现在以下几点：

- 1) **经济的稳定发展和收入水平的提升**：美国、日本等发达国家早筛推广程度高、产品获批相对容易、各种筛查指南专业有序地执行，主要还是得益于经济发达、个人收入水平较高。而中国等发展中国家经济发展和个人收入水平与发达国家存在一定差距，从卫生经济学、群体获益的角度考虑，大范围推广筛查难度较大。监管部门在早筛产品的审批上更加谨慎，短中期内更有可能在部分经济发达地区先开展某些高发癌种的早筛。长期来看，随着经济发展水平的提升，有望在全国范围内逐步实现普筛。
- 2) **大众对早筛的认知度逐步提升，癌症早筛需求大**：在一系列政策加持下，国内癌症早筛市场逐步规范化，医保支付和不同癌种早筛指南将逐步扩大肿瘤早筛的覆盖面，市场渗透率有望加速提升；早筛目标人群以“表面健康”人群或潜在高危人群为主，群体基础广阔，且近几年民众体检意识不断增强，体检人次从 2011 年的 3.44 亿人次增长至 2018 年的 **5.75 亿人次**，同时伴随着重大阳性检出率的

提升，使得民众越来越意识到肿瘤早筛的重要性。根据美年大健康数据显示，2018年公司共为**3000万人**提供了专业体检服务，其中重大阳性筛出率超过**5%**，意味着至少每年约有**150万人**处于重大疾病风险预警，癌症早筛市场规模可见一斑。

- 3) **早筛技术逐渐成熟，成本不断降低**：液体活检、多组学早筛技术发展快速，目前Grail、和瑞基因、燃石医学等国内外优质早筛企业已经取得突破并且在前瞻性验证阶段的数据表现优异，**未来随着技术逐步完善、检测性能逐步提升、成本不断降低，肿瘤早筛有望常态化。**
- 4) **政策利好早筛行业发展**：2016年国务院出台的《“健康中国2030”规划纲要》中将癌种早筛作为重点工作内容，未来有望通过政府之力实现大面积推广，并提出到**2030年要实现全人群、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%**。2019年，癌症早筛被纳入政府工作报告中。随着政府对癌症早筛的逐步重视，未来早筛行业有望加速发展。

图 7：癌症早筛行业核心驱动力



资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

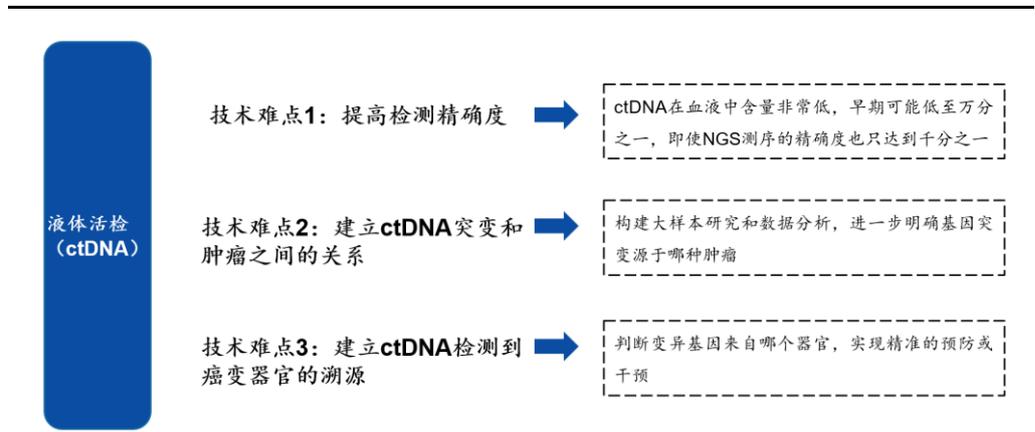
Q2：癌症早筛是同质化竞争吗？

癌症早筛前景广阔，但目前仍处于早期研发阶段，尚没有成熟化的产品落地，主要是由于癌症早筛存在极高的技术壁垒以及相对较低的市场认知度，在资金投入、研发周期上也存在较高的准入门槛。同时，早筛对于检测性能的要求较高，至少要达到和现有筛查“金标准”相当的检测性能才更容易被医院和医生接受，因此对于早筛技术也提出了较高的要求。尽管目前有多款产品面世，但是从技术层面来说，尚没有一种操作简单、价格适中且结果可靠的早筛产品，一定程度上限制了癌症早筛的普及。

2.1 技术壁垒：早筛对检测技术要求高，准确度仍有提高空间

虽然液体活检技术发展迅速，但要达到成熟和完善的水平，还需要在技术上实现三个层面的突破：（1）**从血液中检测出 ctDNA 突变**：早期诊断标志物寻找困难，主要由于早期肿瘤 ctDNA 在血液中含量非常低，相比中晚期的百分之几或者千分之五以上的水平，早期肿瘤 ctDNA 浓度可能低至万分之一，而 NGS 测序的精确度也只达到千分之一，且通过加大测序深度提高检测敏感性存在假阳性的风险，**测序精确度仍有待提升**；此外，肿瘤个体化差异大，从病灶释放到血液中的 DNA 在不同阶段和时间存在较大差异，而且 ctDNA 的半衰期仅有两小时，所以即使同一个体在不同时间的 DNA 检出量也可能会有较大差异；（2）**建立 ctDNA 突变和肿瘤之间的关系**：构建大样本研究和数据分析，进一步明确发生基因突变的肿瘤；（3）**实现从 ctDNA 检测到癌变器官的溯源**：判断变异基因来源的器官，实现精准的预防或干预。

图 8：液体活检技术的挑战



资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

2.2 合规壁垒：前瞻性研究是早筛产品获批和商业化的必经之路

早筛产品的临床研究主要包括回顾性研究和前瞻性研究两类：

（1）**回顾性研究**：是指在已知患病的样本或人群中进行技术验证。用于评估确诊人群中分期别、分癌种的检测敏感性以及无癌症人群的特异性，为前瞻性干预性研究做

准备。在 case-control 队列中需要尽量把癌前病变/良性病变人群排除。回顾性研究的技术和产品不能直接应用于临床，对于早期诊断有很好的的价值，但不具有早期筛查价值。

(2) **前瞻性研究**：指在真实世界中不确定患病人群进行筛查诊断，根据是否告知受试者检验结果又可以分为**观察性和干预性**两类。

- **前瞻性+观察性研究**：不告知受试者检测结果，仅通过随访观察阳性和阴性发病率。需要去评估无症状人群中的敏感性和特异性，同时在前瞻性+观察性队列中可以评估受试者实际感知到的 **PPV** (阳性预测值) 和 **NPV** (阴性预测值)，尤其是是早检产品用户体验的核心指标-PPV。
- **前瞻性+干预性研究**：告知受试者检测结果，由受试者决定是否根据检测结果去提前进行癌症的确诊或排查。前瞻性+干预性队列可以评估前面两个队列无法评估的几个重要指标：(1) 真阳性检出的后续确诊路径和假阳性检出的后续排查路径，对于这两类人群，尤其是假阳性患者，需要去评估带来的可能性伤害，比如经济和思想的负担、对其它筛查手段依从性降低等，是早检产品进行全人群应用前必须要评估的指标。

图 9：早检产品临床研究路径时间轴



资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

表 7：回顾性研究和前瞻性研究的比较

	回顾性研究		前瞻性研究	
			观察性	干预性
受试对象	已知患病的样本或人群		在真实世界中不确定患病人群	
受试人数	小		大	
是否告知检测结果	-		不告知	告知
评估指标	确诊癌症人群：用于评估敏感性 未检出癌症人群：用于评估特异性		无症状人群中的敏感性和特异性；受试者感知的真阳性检出的后续确诊路径、假阳性检出的后续排查路径；带来的可能伤害	
临床意义	模型训练和验证，为前瞻性干预性研究做准备，不具有早期筛查价值		对验证过的技术和产品具有临床实际应用价值	
代表公司和研究项目	CancerSeek (Thrive), THUNDER (燃石医学)		CCGA/2/3 (Grail), PREDICT-I (燃石医学), ASCEND (Thrive), SUMMIT (Grail)	DETECT-A (Thrive), PATHFINDER (Grail), PREDICT-II (燃石医学)

资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

癌症早筛的产业化路径主要包括“底层技术开发-回顾性研究-前瞻性研究-产业化”四个阶段，其中前瞻性临床研究可以为申报注册证提供数据支持，是早筛产品从技术到商业化落地的必经之路，由于前瞻性研究研究耗时长、受试群体规模大，而且至少需要 3 年的随访，资金投入在亿元以上，显著提高了行业门槛。是否有能力开展前瞻性研究是布局肿瘤早筛领域企业间竞争最重要的差异化因素，目前大部分企业仍然停留在回顾建模阶段，有能力开展前瞻性研究的企业较少。其中，美国早筛龙头 **GRAIL** 斥资上亿美元先后开展了 CCGA、STRIVE、SUMMIT 等临床试验，在前瞻性验证阶段处于领先水平；国内贝瑞基因旗下和瑞基因于 2018 年启动的肝癌早筛项目 PreCar 是全球最大、进展最快的肝癌前瞻性队列研究，在国内外同类研究者均处于领先水平，燃石医学 2020 年启动了国内首个前瞻性、多中心泛癌种早筛研究项目 -PREDICT，预计入组人数 1.4 万人，投入资金约 2 亿元，在全球处于领先水平。

表 8：癌症早筛前瞻性研究具有投入时间长、金额大的典型特征

公司	项目名称	启动时间	计划入组人数	随访时间	最新进展	投入资金
Grail	循环游离基因组图谱 (CCGA) 临床研究	2016.12	15000 名患 (56%) 或未患 (44%) 癌症的受试者	5 年	2020 年 4 月公布一项覆盖 6700 名受试者的子研究结果，结果显示定位癌症起源器官或组织的准确率达到 93%，在单个血液样本检测中的总体阳性检出率小于 1%，对于此次研究检测的处于 I-III 期的 50 余种癌症的整体检出率为 43.9%	-
	STRIVE 乳腺癌早筛项目研究	2017.04	12 万名 18 岁以上女性	5 年	-	-
	SUMMIT	2019 年初	5 万名 50-77 岁的无癌男性和女性	3 年	-	-
	PATHFINDER	2019.09	大约 6200 名	1 年	截止到 2020 年 8 月，项目已经招募到 2585 名参与者	-
Exact Sciences	DeeP-C	2011.07	12700 名 50-84 岁的患者	3 年	2014 年发表的结果显示对于结直肠癌，sDNA 检测的灵敏度 92.3%，特异性为 86.6%。这样的结果说明 sDNA 检测在结直肠癌筛查中更加有效，这个结论也支持了 Cologuard 的上市。	-
	BLUE-C	2019.09	10000 名 40 岁以上的患者	2 年	2020 年 10 月发布的研究数据显示泛癌检测技术可检测 6 种常见癌症，整体敏感性为 86%，特异性为 95%。	-
和瑞基因	PreCar 肝癌早筛项目	2018.04	10000 名	3 年	2019 年公司宣布其预测模型能比现有诊断“金标准”提前 6-12 个月筛查出极早期肝癌患者，有望让患者五年生存率提高 5 倍以上。	超过 1 亿元
Thrive Earlier Detection	Detect-A	2019	10000 名年龄在 65-75 岁没有患病历史的健康女性	1 年	2020 年 4 月公布中期研究数据，结果显示微创的血液检测 (ctDNA+蛋白质) 有助于早期发现并治愈患者，可以安全地纳入常规临床护理筛查中，CancerSEEK 血液检测结合 PET-CT 方案，可以将常规筛查手段检出的癌症数量增加一倍以上。	-
Guardant Health	ECLIPSE	2019	约 10000 名 45-84 岁的受试者	3 年	-	7000 万-1 亿美元
燃石医学	PREDICT	2020.05	超过 14000 名	3 年	-	约 2 亿元
诺辉健康	Clear-C	2018.09	近 5881 例样本	16 个月	2020 年 9 月，公司在 CSCO 会议中公布 Clear-C 研究结果。	>1 亿美元

资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

前瞻性研究模拟真实世界的临床应用场景，相比回顾性研究具有更大的价值。首先，从国内外早筛产品申报情况来看，通过开展前瞻性研究获得令监管机构信服的数据是拿到注册证的前提，才更有可能纳入权威的癌症筛查指南。从国内已经获批的产品来看，美国首个获批的结直肠癌早筛产品 Cologuard、国内首个获批用于癌症筛查的“常卫清”都是经过了大规模的前瞻性研究后才通过监管机构的审批。其次，在医院对医生进行教育和推广早筛产品时，医生会更关注该产品是否能在前瞻性研究中得出可靠的数据来支持其在真实世界中的临床应用。因此我们认为未来前瞻性研究和可靠的临床数据支持是早筛产品获批的必经之路。

早筛产品异质性强，差异化竞争优势和先发优势构建护城河。癌症早筛属于非标准化产品，不同企业在检测标志物、技术路径、癌种、目标客户、商业化路径等方面存在较大差异，因此最终商业化的产品和服务也参差不齐。对于早筛企业来说，在早筛市场快速抢占市场份额并形成核心竞争优势，一方面需要以低成本去精准地找到潜在的用户群体，另一方面需要精准定位产品的诊疗路径和商业化路径。

图 10：国内外主要早筛企业目前研究进展和商业化情况



资料来源：各公司公开资料整理，国元证券研究所

Q3：最具落地潜力的技术路径是什么？

癌症早筛产品属于非标产品，需求多样化赋予产品间差异性。在适用人群和应用场景上，既可以针对具体临床科室和特定癌种的潜在高危人群开发单癌种早筛产品，也可以针对大规模体检人群开发泛癌种早筛产品，不同产品覆盖的癌种和数量也不完全相同；在技术层面上，肿瘤复杂程度高，不同癌种在异质性程度、惰性程度、血液 ctDNA 浓度也有差异，而且每位受检者的获益程度也不同，因此使用同种技术去解决所有癌种早筛、覆盖所有的个体也不太现实。此外，不同企业早筛产品的检测标志物、检测技术和算法分析也不同，在敏感性、特异性等检测性能上表现出一定的差异性。

3.1 技术路径的选择：ctDNA 甲基化是主流，多组学是未来发展趋势

3.1.1 ctDNA 甲基化-癌症早筛的主流标志物

液体活检的血液标志物主要包括 CTC、ctDNA、外泌体、miRNA、肿瘤标志物蛋白等，如何通过液体活检捕捉这些信号成为液体活检技术的关键。从技术发展成熟度来看，NGS 技术的出现使得 ctDNA 检测技术更加成熟，是目前液体活检的主流技术平台。从不同标志物的优势和侧重点来看，ctDNA 点突变多应用于中晚期癌症的伴随诊断和用药指导；CTC 在早期癌症患者血液中含量极低，且受限于细胞捕获技术，作为早筛标志物并不具备显著优势，更多应用于指导临床治疗和评估预后；ctDNA 侧重基因层面信息的捕获，更适用于早期筛查。

表 9：液体活检技术不同检测对象对比

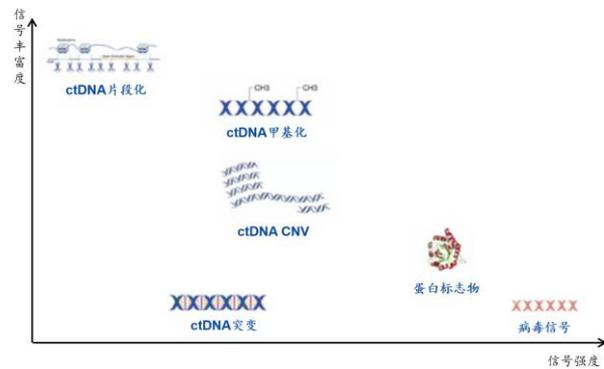
	循环肿瘤 DNA (ctDNA)	颗粒物 (外泌体和核小体)	细胞 (CTC 和外周免疫细胞)
目标分析物	肿瘤细胞分裂或凋亡后进入外周血液的 DNA 片段	包含外泌体和核小体的颗粒物；外泌体是细胞间传递信息的囊泡；核小体是包装染色体 DNA 时形成的复合物	从肿瘤脱落到血液中的循环肿瘤细胞，也包括外周免疫细胞来测定癌症的免疫应答；包含单细胞成分的丰富信息 (DNA、RNA、蛋白质、细胞结构)
分离方法	为提取 cfDNA 而优化的核酸提取试剂盒	物理分离；免疫亲和；聚合物沉淀	物理分离；免疫亲和；可视化成像
分析方法*	分子检测技术如 NGS、qPCR 等	分子检测技术；蛋白质组	分子检测技术；蛋白质组；组织学/成像
优点	数量较多 (与肿瘤大小相关)；分离手段较成熟；提供遗传信息异质性；可以采用 NGS 技术	数量较多；分离手段已通过验证；能够捕捉到 RNA	提供最多种类的分析物；可能难以反映遗传信息的异质性
缺点	DNA 碎片限制了某些分析 (例如，整个基因组、DNA 宏观结构)	核酸碎片限制了某些应用 难点在于如何分离出肿瘤特异的外泌体	较为罕见而难以捕获到足够数量的细胞用于集合分析；目前业界对分离方法尚未达成共识

资料来源：LEK Consulting, 国元证券研究所

肿瘤标志物在 DNA 层面的表现主要包括点突变、片段化、拷贝数变异、甲基化四种，ctDNA 的甲基化是重要的表观学修饰之一，可以在不改变基因序列的情况下，改变遗传表现，从而控制基因的表达。基因甲基化发生在癌症之前，是癌症发生的重要机制，相当于调控基因表达的“开关”，其稳定性和一致性较好，是癌症早筛的理想手段。从信号丰富度和信号强度的角度来看：(1) ctDNA 片段化的信号丰富度很强但由于信号强度低，检测难度大；(2) ctDNA 点突变信号强度比较高，但是信号丰富度较低，通常早期患者携带的与肿瘤相关的突变约为 60 个左右 (包括驱动突变和“过客”突变在内)，而每个个体有约 31.6 亿个 DNA 碱基对可供突变，这些低频突变的准确识别对测序技术的敏感性要求非常高，难度极大；(3) ctDNA 甲基化信号丰富

度和信号强度均较高，是较为理想的检测标志物。

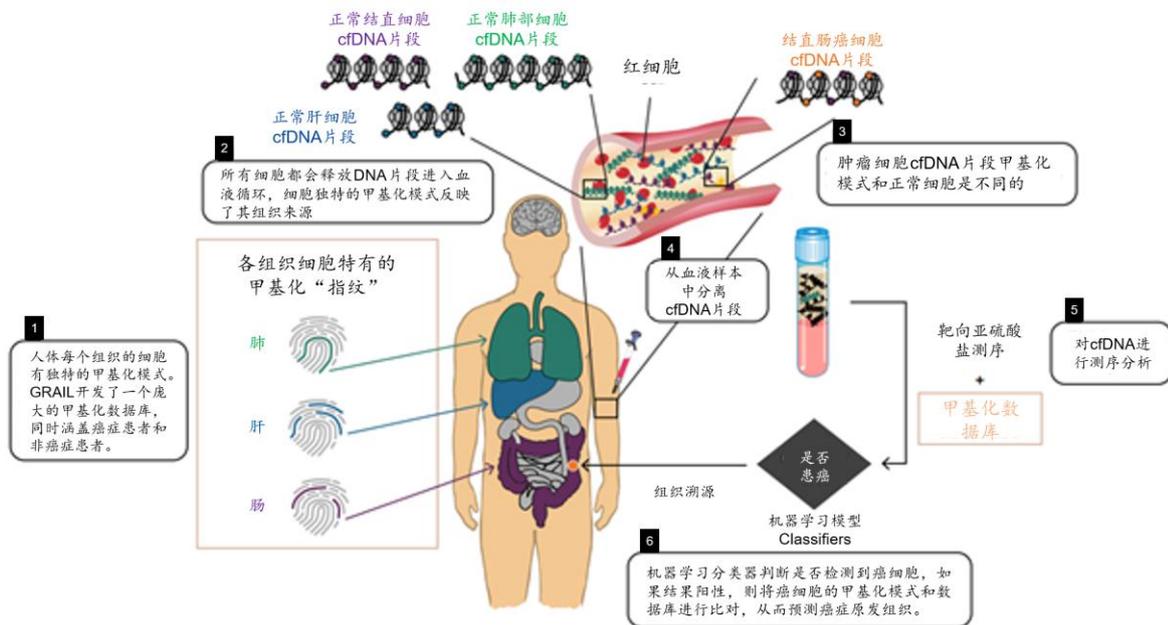
图 11：不同早筛标志物的信号丰富度和信号强度对比



资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

DNA 甲基化几乎出现在所有癌症的癌前病变及癌症早期阶段，是癌症早筛的理想标志物。在人类基因组的 2800 万个 CpG 双核苷酸位点上，60-80%的胞嘧啶残基被甲基化修饰，成为癌症早筛中普遍而丰富的信号来源，而且 DNA 甲基化经常发生在肿瘤的形成过程中，肿瘤初期通常会发生抑癌基因甲基化水平升高或者原癌基因甲基化降低的现象，因此甲基化模式的改变是癌症早筛的理想指标。

图 12：利用血液中 DNA 甲基化模式追踪肿瘤



资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

和 ctDNA 点突变相比，ctDNA 甲基化具有如下优势：

(1) **是肿瘤早期发展的标志性改变，数量多、分布广**：多数癌症在初期通常会发生抑癌基因甲基化水平升高或者原癌基因甲基化降低的现象，评估数千个 CpG 位点甲

甲基化模式的改变增加了在给定血液样本中检测到 ctDNA 的可能性。

(2) **实现组织溯源**：甲基化模式通常反映特定癌症的表观遗传起源，不同癌症细胞类型有独特的 DNA 甲基化“指纹”，肝癌、肠癌、胃癌的甲基化位点都不一样，**器官特异性强，使肿瘤溯源成为可能。**

(3) **在基因组上有“成簇”效应，增加信噪比**：ctDNA 甲基化位点的数量远超过点突变数量，而且基因组上距离较近的 CpG 位点（胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤位点）会同时被甲基化或者去甲基化，意味着一簇 CpG 位点（CpG 簇）可以作为整体进行分析，通过横向模式和纵向丰度获得信号更强的甲基化小单元。**成簇分布的甲基化位点拥有更高的信噪比。**

(4) **不容易被与自然衰老相关的克隆造血变异所混淆，与 DNA 测序错误有效分开**：大多数正常 cfDNA 来自血细胞，由于克隆性造血积累了常见的与衰老相关的变异，类似于癌症变异，使用靶向突变方法检测点突变可能将这些变异与真正的癌细胞变异混淆，因此需要对白细胞进行额外的平行测序来筛选出这些非癌症变异，而 DNA 测序存在错误的可能性；**而这些与衰老相关的变异很少影响 DNA 甲基化位点，不需要进行额外的测序。**

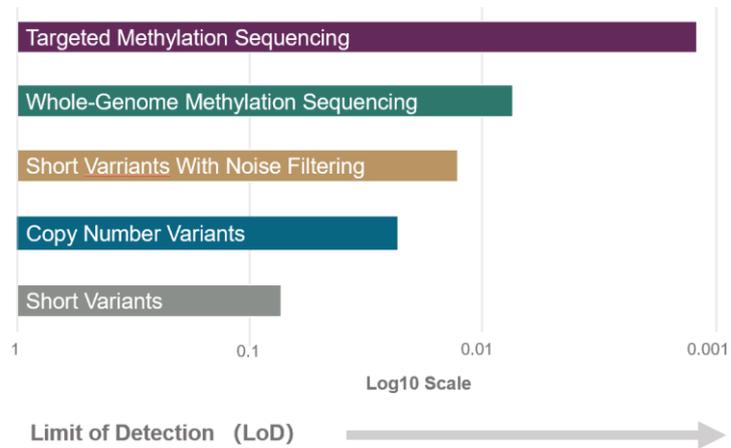
表 10: ctDNA 点突变和甲基化对比

	ctDNA 点突变	ctDNA 甲基化
数量	通常早期肿瘤患者携带的与肿瘤相关的突变在 60 个左右（包括驱动突变和“过客”突变）	几乎出现在所有癌症中，并且发生在癌前病变及癌症早期阶段，在人类基因组中有 60-80% 的胞嘧啶残基被甲基化修饰。以结直肠癌为例，在早期阶段，大约有 2000 个位点发生甲基化，而驱动基因突变只有 3-6 个
信号丰富度	低	较高
组织溯源	肿瘤突变具有“长尾效应”，理论上大部分基因在不同癌症中均有突变可能性，无法实现组织溯源	甲基化模式通常反映特定癌症的表观遗传起源，具有器官特异性，使肿瘤溯源成为可能
信噪比	低	具有特异的“图案”和“水平”，增加信噪比
检测技术	WGS（全基因组测序），Targeted Ultra Deep Sequencing（靶向超深度测序）等	WGBS（全基因组甲基化测序），RPBS，靶向甲基化测序

资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

ctDNA 甲基化作为癌症早筛检测标志物具有多重优势，是国内外早筛企业采用的主流检测指标。美国癌症早筛龙头 Grail 在 CCGA-1 子研究中将 **cfDNA 突变、拷贝数变异 (CNV) 和 cfDNA 甲基化** 三种标志物进行对比，结果发现 cfDNA 甲基化在信号丰度、组织溯源等层面显著优于其他检测指标，其中靶向甲基化测序的 LoD（检测下限）接近 0.1%，能够有效捕捉来自肿瘤的信号。

图 13：靶向甲基化测序的 LoD 显著优于其他技术路线



资料来源：Grail 招股说明书，国元证券研究所

3.1.2 多组学技术：“下一代液体活检”，降低假阳性率的“有力武器”

多组学检测结合多类别标志物，进一步提高检测特异性。对癌症早筛来说，提高特异性能够减少后续不必要的检测给患者带来的经济和精神负担。要实现这一目标，一方面可以通过开展大规模前瞻性研究来对产品进行优化，另一种策略是采用结合多种类别标志物进行分析的多组学技术来提高检测的特异性。多组学被称为“下一代液体活检”，是基于基因组、转录组、表观遗传组、蛋白质组等多个不同生命环节、不同维度的分子水平的大量生物数据，利用生物信息统计分析、计算生物以及机器学习等前沿技术，进一步提高早筛产品的检测性能。从国内外早筛企业采用的检测标志物来看，多数企业会结合多种指标或技术综合分析，包括 ctDNA 点突变、ctDNA 片段化、ctDNA 甲基化、蛋白质标志物、AI 等。以美国泛癌种早筛企业 Thrive Earlier Detection 为例，公司早筛产品 CancerSEEK 结合 ctDNA 突变和 CTC（循环蛋白标志物）进行分析，再联合传统影像学筛查手段，可以将特异性提高至 99.6%，最大程度减少假阳性结果。

表 11：ctDNA 甲基化是国内外早筛企业采用的主流检测标志物

公司	检测标志物
Exact Sciences	Deep-C 研究：ctDNA 突变+甲基化+肌动蛋白 BLUE-C 研究：甲基化+蛋白标志物
Grail	CCGA-2: ctDNA 甲基化+AI
Guardant Health	ctDNA 突变+片段化+甲基化
Thrive Earlier Detection	ctDNA 基因突变+血浆中相关蛋白标志物+AI
Freenome	cfDNA 突变+cfDNA 甲基化+蛋白标志物
泛生子	ctDNA 突变+ctDNA 甲基化+蛋白标志物
和瑞基因	cfDNA 的末端序列特征、核小体分布、DNA 片段化以及五羟甲基化
华大数极	ctDNA 突变+甲基化
诺辉健康	粪便 DNA 检测（基因突变+甲基化+便隐血指标）
鹏远基因	ctDNA 甲基化+AI
吉因加	ctDNA 突变+甲基化

资料来源：各公司公开资料整理，国元证券研究所

癌症早筛标志物众多，NGS 技术的兴起使得 ctDNA 的检测手段更加成熟，使之成为目前癌症早筛的主要检测对象，其中 ctDNA 的甲基化指标凭借组织溯源、增强信噪比、特征位点数量多等优势成为大多数早筛企业的首选。另一方面，由于技术的局限性，ctDNA 甲基化检测性能也有一定的天花板，未来结合基因组学、表观遗传学、蛋白质组学等多个类别的多组学或成为发展趋势。已有多个临床研究表明，多组学标志物检测的敏感性和特异性优于单一组学标志物。

3.2 早筛产品的有效性：敏感性/特异性是基础，阳性/阴性预测值是关键

市场上早筛产品参差不齐，甄选出真正有临床意义的早筛产品需要结合多个指标去判断，目前衡量肿瘤早检产品性能的指标主要包括敏感性、特异性、阳性预测值 (PPV) 和阴性预测值 (NPV)。

图 14：衡量癌症早检产品性能的核心统计参数

	患癌	未患癌
检测阳性	TP 真阳性	FP 假阳性
检测阴性	FN 假阴性	TN 真阴性

$$\text{敏感性} = \frac{\text{真阳性人群}}{\text{癌症患者}} = \frac{TP}{TP+FN}$$

$$\text{特异性} = \frac{\text{真阴性人群}}{\text{未癌症人群}} = \frac{TN}{TN+FP}$$

假阳性率 = 1 - 特异性

$$\text{阳性预测值 (PPV)} = \frac{\text{真阳性人群}}{\text{检测阳性人群}} = \frac{TP}{TP+FP}$$

$$\text{阴性预测值 (NPV)} = \frac{\text{真阴性人群}}{\text{检测阴性人群}} = \frac{TN}{TN+FN}$$

$$\text{组织溯源准确性 (TOO accuracy)} = \frac{\text{真阳性中定位正确的病例}}{\text{真阳性病例}} = \frac{TP \& \text{TOO correct}}{TP}$$

- ✓ 早检的方法学性能，不受发病率影响
- ✓ 常在 case-control 队列中观测
- ✓ 使用者实际感受到的性能
- ✓ 受队列发病率影响大
- ✓ 常在前瞻性队列中观测

资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

(1) 敏感性和特异性

敏感性：指的是癌症患者中检测结果为阳性的比例，体现了产品判断阳性病例的能力。

特异性：在检测发现的阳性患者中是真正阳性的比例或排除阴性病例的能力，特异性越低就意味着假阳性的可能性越大，会导致患者接受更多不必要的后续检测，给患者带来一定的身心和经济负担。

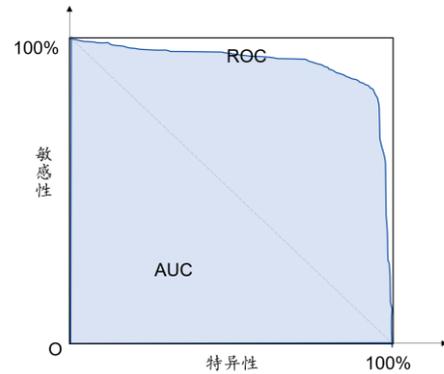
敏感性和特异性是衡量早筛产品性能最重要的指标，业内比较青睐高敏感性、高特异性的产品。影像敏感性和特异性的因素也较多，在评估一个早筛产品的性能时，需要综合结合实验过程去判断，比如回顾性研究和前瞻性研究存在一定的差异，而提高检测频率可以提高敏感性，对阳性样本进行二次检测可以提高特异性。此外，敏感性和特异性不是同步变化的，控制特异性在较高的水平时，敏感性往往会下降，在比较一个特异性高、敏感性低和一个敏感性高、特异性低的产品时，可以用 AUC (曲线下面积，综合特异性和敏感性两个指标) 去评判，AUC 越高的产品综合性能越好。

图 15: 影响敏感性和特异性的因素



资料来源: 公开资料整理, 国元证券研究所

图 16: AUC 可以衡量早筛产品的综合性能



资料来源: 公开资料整理, 国元证券研究所

(2) 阳性预测值和阴性预测值

- **阳性预测值 (PPV):** PPV 是指早筛产品判断为阳性 (患癌) 的受检者中, 真正患癌的比例, 是衡量早筛产品避免“误诊”的能力。以结肠癌筛查为例, 阳性预测值越高, 意味着更多的人能受益于肠镜检查; 阳性预测值越低, 意味着大量受检者会受到不必要的“惊吓”并将持续地采取原本非必要的医疗行为 (比如每年一次 PET-CT), 给患者造成经济和精神上的双重压力。
- **阴性预测值 (NPV):** NPV 是指早筛产品判断为阴性 (健康) 的受检者中, 真正未患癌的比例, 是衡量早筛产品“漏检”能力、排阴能力的权威指标之一。NPV 越高, 意味着受检查可以对阴性结果更加放心。以结直肠癌筛查为例, 如果早筛产品的 NPV 越低, 意味着假阴性比例过高, 可能导致较多的结直肠癌患者因漏检而贻误治疗。

PPV/NPV 与敏感性、特异性和患病率均有关系。患病率越高, 阳性预测值越高, 说明在高危人群中进行检测比较有效, 假阳性发生率较低, 从而避免过度诊疗; 患病率越低, 阴性预测值越高, 说明在平均风险人群中进行检测比较有效, 假阴性发生率较低, 从而避免漏检漏诊。PPV 受特异性影响也较大, 在患病率相同的情况下提高特异性比提高敏感性更有助于提高 PPV。

PPV、NPV、敏感性和特异性关系紧密且受到很多因素影响, 在进行 ctDNA 早筛实验时要尽量平衡三者之间的关系, 寻找最佳平衡点, 不可一味追求其中一项指标。监管部门及市场在评估产品性能时, 也不会仅参照其中一项指标, 而应该在了解癌种特点和实验条件的情况下对三个指标进行综合评估来判断产品的价值。以结直肠癌为例, 结直肠癌早筛对于敏感性的要求比特异性要高, 因为“金标准”肠镜可以作为最后的确诊手段, 但是要保证较高的敏感性才能避免漏掉阳性患者。

Q4：什么才是优秀的癌症早筛产品？

癌症早筛仍处于初级探索阶段，已经落地实现商业化的产品较为稀缺，从不同癌种早筛产品所处研发阶段或商业化进程来看：（1）**单癌种早筛**：结直肠癌和肝癌是市场上**进度领先、商业化已开始兑现的两大主力癌种**，结直肠癌早筛主要包括美国 Exact Sciences 的 Cologuard、诺辉健康的“常卫清”、康立明生物的“长安心”等已经获批的产品，肝癌早筛主要包括和瑞基因的“莱思宁”和泛生子的“甘预”，目前均以 LDT 的形式落地，正在进行前瞻性研究，为申报 IVD 注册证提供临床数据支持；（2）**泛癌种早筛**：临床研究投入大、需要积累足够的临床数据来支撑产品的合规化，目前仍处于早期研发阶段，尚未有商业化产品落地。

市场更为关心的问题在于**如何实现技术的商业化落地？符合什么标准的早筛产品能够率先实现落地、迈入商业化阶段并长期可持续放量？如何去分析早筛产品的性能、合规化、成本、渠道对早筛产品商业化的推动？**针对以上几个疑问，下面我们将以商业化成功的“典范”-美国 Exact Science 的结直肠癌早筛产品 Cologuard 为例，从早筛产品的临床合理性、有效性、经济性、合规性等维度来剖析怎样的早筛产品有望“脱颖而出”、成功实现技术的商业化落地并形成核心竞争力。

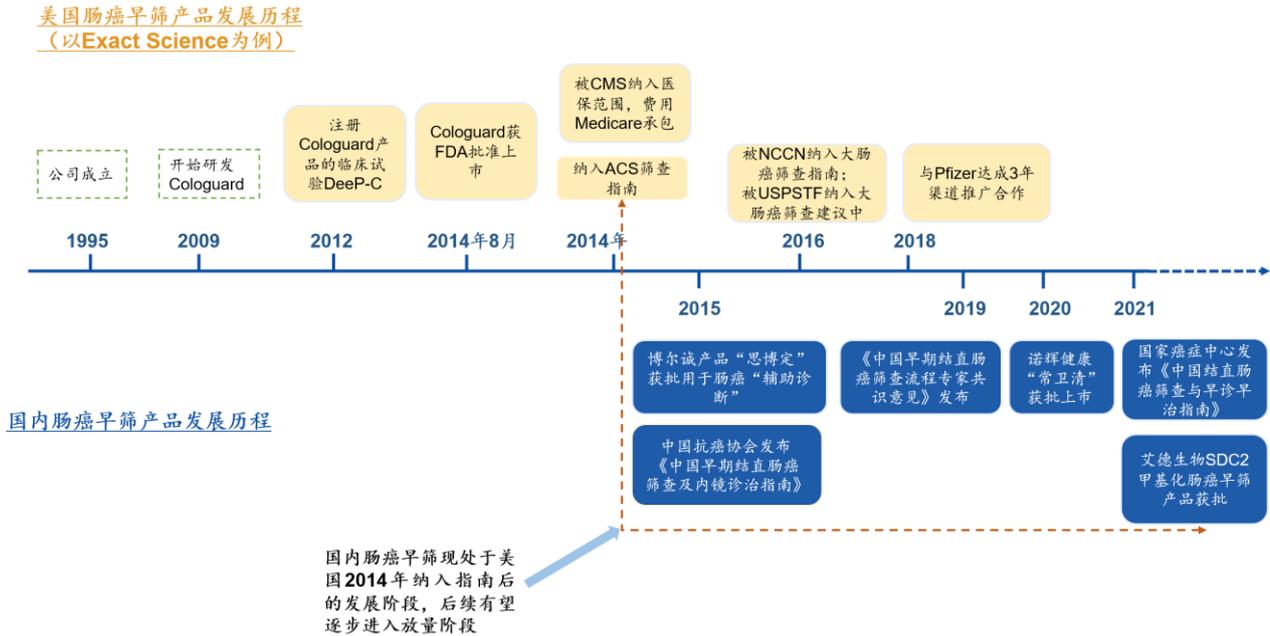
（具体对早筛产品的分析、对比以及应用场景，详见癌症早筛行业深度报告系列 2）

他山之石：对标美国 Cologuard，窥探我国肠癌早筛发展趋势

对标美国肠癌早筛市场的发展以及肠癌早筛龙头 Exact Science 的发展历程来看，我们认为未来国内市场也将遵循类似的发展过程，通过推进大范围的肠癌早筛，可以带来可观的社会效益和经济成本的节约，也契合当下“医保控费”的大趋势：

- **经济成本的节约**：结肠癌的医疗费用位居恶性肿瘤首位，给中国医疗卫生体系和医保基金带来沉重负担。根据 Frost&Sullivan 数据显示，处于晚期转移阶段、早期原位阶段、癌前病变阶段的结直肠癌治疗所需费用分别为 20 万元以上、8.3 万元和 0.8 万元。由于医保费用主要在住院治疗阶段产生，通过早期筛查和及时干预，可以极大避免在后期治疗中产生的高额费用，具有明显的卫生经济学意义，符合国家节省医保资金的大方向。
- **社会效益的提高**：主要是指**对群体健康的有效改善**。过去十年，癌症早筛已经成为政府的重点工作之一，2016 年国务院发布的《“健康中国 2030”规划纲要》中提出到 2030 年要实现全人群、全生命周期的慢性病健康管理，总体癌症五年生存率提高 15%。《2019 年政府工作报告》也指出“要实施癌症防治行动，推进预防筛查，早诊早治和科研攻关，着力解决民生痛点”。此外，部分地方政府已经开展癌症筛查项目，提供免费筛查服务，进一步提高癌症早筛早诊的覆盖面。在政策大力推动早筛的利好趋势下，癌症早筛的覆盖面有望不断提升。但同时考虑到我国肠镜检测价格远低于美国，因此价格较高的早筛产品将很难被用作大规模筛查的“工具”。

图 17：美国早筛龙头 Exact Sciences 的 Cologuard 的研发和商业化历程



资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

Cologuard 在 2014 年获批后，检测量从 2015 年的 10.4 万例增加至 2019 年的 170 万例，年复合增速为 101.07%，销售额从 0.39 亿美元增长至 2019 年的 8.1 亿美元。截至 2019 年底，Cologuard 检测人次已达到 356 万例左右，全美国有约 19.7 万家医疗供应商订购过 Cologuard，占美国全部医疗机构的 25%。**Cologuard 的商业化成功是早筛产品的优秀“标杆”，对美国肠癌早筛市场和 Cologuard 产品进行分析，我们认为 Cologuard 成功商业化的驱动力主要包括：**

- 1) **检测性能优异。**美国肠癌早筛在 2013 年还是以传统的结直肠癌早筛技术为主，即粪便潜血 (FIT) 和结直肠镜检查。研究数据表明，Cologuard 对结直肠癌和晚期癌前病变的敏感性分别为 **92.3%**和 **42.4%**，显著高于传统 FIT 检测的 73.8% 和 23.8%，特异性为 **86.6%**，2014 年获得 FDA 批准上市，是 FDA 批准的首个非侵入性的肠癌早筛产品，弥补了行业内缺乏高准确性的非侵入性肠癌筛查产品的空白，而且操作简便、可居家使用。
- 2) **价格低于“金标准”肠镜，可及性高。**美国肠镜检查价格在 1800-12500 美元不等，而 2014 年 Cologuard 获批上市后定价为 649 美元（医保前最高价），远低于肠镜检查价格，大大提高了筛查的可及性。
- 3) **权威指南的推荐：**Cologuard 凭借优异的检测性能和便捷的操作和成本优势，在 2014 年获批后被迅速纳入美国癌症协会 (ACS) 更新的《结直肠癌筛查指南》，并在 2016 年又先后被纳入美国国立综合癌症网络 (NCCN)、美国预防服务工作组 (USPSTF) 的大肠癌筛查指南中，表明 Cologuard 得到权威机构的认可。
- 4) **医保覆盖：**在 Cologuard 获批的同年 10 月，美国医疗保险和医疗补助服务中心 (CMS) 正式允许 Cologuard 在全国范围内覆盖，并由联邦医疗保险 (Medicare)

承保，大大加速了 Cologuard 的放量。在医保“买单”下，目前 94% 的使用者无需自费，45-49 岁的使用者中 80% 无需自费。

- 5) **渠道推广**：除了产品自身检测性能、医保覆盖等因素，市场推广也是产品放量的重要保障。2018 年，公司与辉瑞达成合作，将 Cologuard 与辉瑞的销售经验和资源相结合，通过渠道的扩张，将 Cologuard 快速广泛地触达到潜在用户，显著提高了产品的覆盖度和知名度，同时，辉瑞也可以为筛选出的癌症早期患者精准匹配其相关药物，实现优势互补。

表 12：中国和美国的肠癌早筛市场对比

	美国	中国
结直肠癌筛查率	60.1% (2019 年)	16.4% (2019 年)
产品检测标志物	多靶点：(联合 FIT、粪便 KRAS、BMP3 甲基化、NDRG4 甲基化和 β -actin (Cologuard))	单靶点居多 ：粪便 SDC2 甲基化 (艾德生物、康立明)；血液 Septine9 甲基化 (博尔诚、为真生物、透景生命)；粪便 miR-92a 检测 (晋百慧) 多靶点 ：1 个基因突变+2 个基因甲基化+便潜血 (常卫清)
产品检测性能	对 CRC 的敏感性：92.3% 对 CR 的特异性：86.6% 对进展期腺瘤 (癌前病变) 的敏感性：42.4%	对 CRC 的敏感性：95.5% (常卫清)；84.2% (长安心)； 对 CRC 的特异性：87.1% (常卫清)；97.85% (长安心)； 对进展期腺瘤 (癌前病变) 的敏感性：63.5% (常卫清)
产品前瞻性研究	Cologuard: 纳入 9989 例受试者的前瞻性研究	4245 名受试者的前瞻性研究
价格可及性	最高 649 美元 (医保前)，低于肠镜检查价格	目前价格在 1000-2000 之间，高于肠镜检查
指南推荐	Cologuard 被美国癌症协会 (ACS)、美国预防服务工作组 (USPSTF) 等多个权威机构纳入肠癌筛查指南中	2021 年被纳入《中国结直肠癌筛查与早诊早治指南 (2020, 北京)》，推荐多靶点粪便 FIT-DNA 检测在特定条件下可用于结直肠癌筛查
医保覆盖	是	暂无

资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

注：(1) 筛查率是指建议接受结直肠癌筛查的人口的渗透率

参考美国市场肠癌早筛产品 Cologuard 的发展历程，粪便 DNA 检测技术的突破、纳入权威的指南、医保覆盖、政策鼓励等奠定了 Cologuard 实现快速普及和放量的基础。结合国内肠癌早筛的现状、需求、产业发展逻辑，我们认为未来中国肠癌早筛市场有望“复制”美国的发展路线，主要基于以下几个因素：

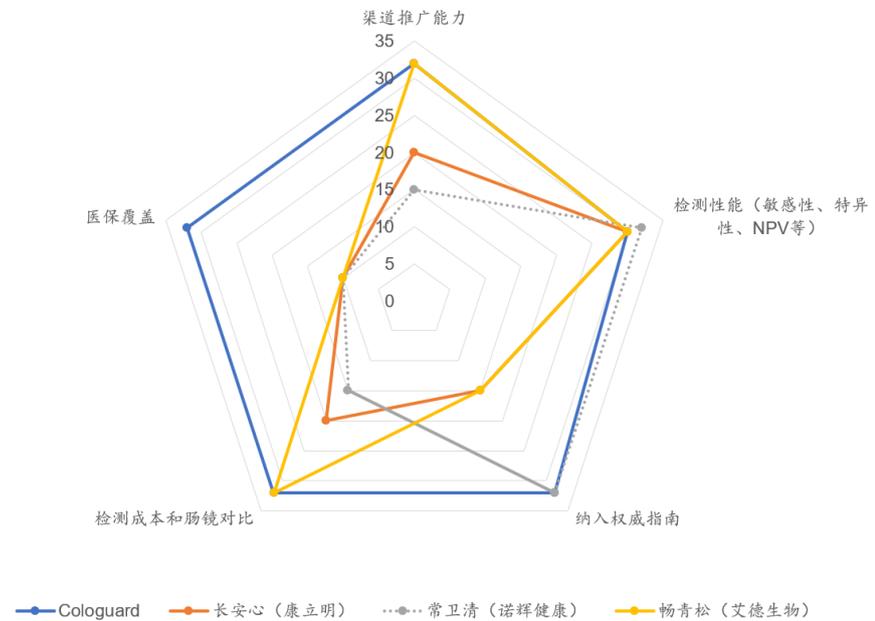
1) 检测性能优于传统检测手段：国内获批的肠癌早筛产品检测性能优异，以诺辉健康的常卫清为例，在和传统 FIT 检测“头对头”的前瞻性研究中，常卫清对结直肠癌的敏感性和特异性分别为 95.5% (高于 FIT 的 69.8%) 和 87.1%；对进展期腺瘤的敏感性达到 63.5%，高于 FIT 的 30.9% 和 Cologuard 的 42.4%。整体而言，常卫清的检测性能丝毫不逊色于 Cologuard，甚至在对进展期腺瘤检测的敏感性更高。

2) 随着检测技术不断成熟，成本有望下降：和美国相比，我国粪便 DNA 检测费用仍然较高，约为 1000-2000 元不等，高于肠镜检查费用，且没有医保报销，加大了产品的推广难度，一定程度上限制了肠癌早筛产品的普及。虽然目前恶性肿瘤筛查项目暂未纳入国家基本医疗保险诊疗项目范围，但未来随着技术不断完善和成熟、成本不断下降、居民支付能力的提升，肠癌早筛检测费用有望实现“平民化”，有望达到和肠镜费用相当甚至更低的水平，将极大驱动肠癌早筛产品的普及。

3) 第一部结直肠癌筛查指南的推出驱动结直肠癌早筛走向标准化和规范化：2021 年 1 月 15 日，《中华肿瘤杂志》发布了《中国结直肠癌筛查与早诊早治指南》，是我国首部结直肠癌筛查指南，推荐多靶点粪便 FIT-DNA 联合检测技术为肠癌早筛重要手段之一。该指南的出台为我国结直肠癌的筛查和早诊早治的规范开展提供了“标尺”，标志着我国肠癌早筛迎来“实操阶段”。

4) **纳入医保**：目前恶性肿瘤的筛查暂时未被纳入医保支付范围。但未来随着技术不断进步、成本不断下降，逐渐达到医保能够接受的价格，结直肠癌筛查有望在上海、浙江等高发地区优先纳入医保或者给予一定比例的报销。

图 18：国内早筛产品和 Cologuard 在不同放量催化因素上的对比



资料来源：国元证券研究所

整体来看，一款好的早筛产品从技术研发向商业化成功转变的核心因素包括内部驱动力和外部驱动力两方面。从内部驱动力来看，首先，好的早筛产品在前瞻性临床研究中表现出优异的检测性能，有明确的临床意义和诊疗路径，能够解决现有早筛手段所不能解决或不能完全解决的临床痛点；其次，成本可控、性价比高的早筛产品更有优势，对于需要自费支付的早筛产品来说，价格可及性高是终端产品渗透率提升的关键因素之一。从外部驱动来看，一方面需要政府和企业携手共同努力、积极**推进早筛产品纳入医保、纳入权威指南**，提升医生和患者的认可度对推动早筛产品的普及将起到重要的作用；另一方面，好的产品需要搭配好的渠道，**更好更快地把早筛产品和服务送达体检机构和医院、更快地触达终端用户**，才能让早筛产品实现真正的价值。

Q5: 早筛商业化落地: 医院 vs 体检, 哪个更优?

针对高风险人群或者平均风险人群的早筛更具临床价值和经济价值。以现有癌症筛查的手段和技术来看,对无症状人群筛查甚至全民筛查仍然难以实现,一方面存在漏诊误诊的局限性,导致假阳性较高、给患者造成不必要的精神负担和经济负担,市场上不少针对健康人群的早筛产品实际上只能给出癌症的发病风险、是否高于平均水平等指标。临床意义不大。另一方面我国人口基数大,面向大规模人群的普筛也会造成医疗资源的浪费,尤其是费用较高的传统胃肠镜早筛手段。因此,综合癌症早筛的临床价值、社会意义和经济价值考虑,高危人群或平均风险人群是早筛的首选对象。

根据燃石医学招股说明书显示,中国各类癌症高风险人群合计共 5.22 亿人,早筛需求巨大。不同癌种的高危人群有差异,取决于年龄、遗传因素、不同病种自身的特征等因素,其中和遗传因素相关的肿瘤占比就达到 5-10%,包括卵巢癌、乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌等明确与遗传密切相关的肿瘤。以肝癌为例,肝癌主要高风险人群包括肝硬化、肝炎病毒感染者、有肝癌家族史的人群等。从已经商业化或即将商业化的早筛产品来看,国内外企业均把高危人群或筛查指南中推荐的适用人群作为主要潜在客户。除了高危人群外,定期体检的人群、保险购买者、康养机构用户、中老年群体、部分高端人士也是癌症早筛的潜在用户。

表 13: 几种主要癌症的高危人群和规模

癌种	高危人群	国内规模	现有早筛手段
肝癌	肝硬化、肝癌家族史、乙肝病毒感染者、过度饮酒人群等	700 万肝硬化患者, 9000 万乙肝病毒感染者, 1000 万丙肝病毒感染者; Frost&Sullivan: 2019 年约有 1.2 亿肝癌高风险人群	AFP (甲胎蛋白) 影像学手段:CT、MRI 等
结直肠癌	家族性肠道息肉、便潜血等	诺辉健康招股说明书: 1.2 亿结直肠癌高风险人群	粪便潜血检测 (FOBT) 和结肠镜检查
肺癌	吸烟人群, 有肺癌家族史人群, 有职业暴露史人群、肺结核人群等	Frost&Sullivan: 预计 2023 年有 9580 万肺癌高风险人群	LDCT
胃癌	胃癌高发地区人群、幽门螺旋杆菌感染者、患有萎缩性胃炎、胃溃疡、胃息肉等疾病人群	Frost&Sullivan: 预计 2023 年有 2.46 亿胃癌高风险人群	胃镜

资料来源: 诺辉健康招股说明书, Frost&Sullivan, CSCO 指南, 国元证券研究所

图 19: 癌症早筛的潜在用户群体



资料来源: 公开资料整理, 国元证券研究所

癌症早筛应用场景： 医疗机构 vs 体检机构

精准定位潜在客户和应用场景是早筛产品推广的关键。对于癌症早筛企业而言，渠道能力不可或缺。理想状态下，癌症早筛的主要应用场景包括医疗机构和第三方医学检验所开展检测服务、直接接触达肿瘤高危人群做筛查和普通消费者的居家便捷检测。由于癌症早筛意识尚未系统建立、市场教育程度低等因素，现阶段癌症早筛的商业模式以面向院内患者和体检中心高危人群为主，是最重要的两个早筛流量入口。

- **健康体检机构：**早筛产品进入体检终端的门槛相对较低，主要针对**定期健康体检的人群（包括有一部分有家族史的人群）**。国内体检机构相对集中，龙头效应明显，而且体检人群数量庞大，因此**早筛产品在体检终端可以迅速推广和覆盖**，同时由于没有特定科室医生和患者的诉求，**更适合泛癌种早筛产品的推广**。但从健康体检机构切入也要求早筛企业具有足够的成本优势或者明显的技术领先优势。同时，如果有合规加持，还是具有一定的商业空间。国内泛生子的肝癌早筛产品HCCscreen、诺辉健康的结直肠癌早筛产品“常卫清”均与爱康国宾开展合作。
- **医院等医疗机构：**主要针对**高危人群、高危家族史人群**，更适合**单癌种早筛产品**的推广。对于一款质量可靠的合规早筛产品而言，临床场景是一个重要的入口。早筛产品在医院临床终端的推广需要考虑特定科室医生和患者的诉求，**针对特定的癌种（比如肝癌）是否能实现疾病的分诊分型、甄别出传统早筛手段不能检出癌症的患者等**，需要公司与医院、医生进行沟通并对患者进行教育，一旦早筛产品在医院终端逐渐被医生和患者接受，就会形成较好的依从性，进而获得市场先发优势，扩大产品覆盖医院范围，巩固临床端的核心竞争力。医院端的入口也对企业提出了很高的要求，一方面要求企业和每家医院甚至每个科室或医生单独沟通，**成本较高**；另一方面**合规成本也很高**，医生在向患者介绍无证产品时可能仍持保留态度。对于在临床应用端推广早筛产品的公司来说，**需要持续研发和优化产品并尽早实现产品的合规化**，通过医院渠道获得医生的“背书”，建立较高的品牌专业度，再去体检机构推广，有利于提升公司品牌竞争力和客户粘性。

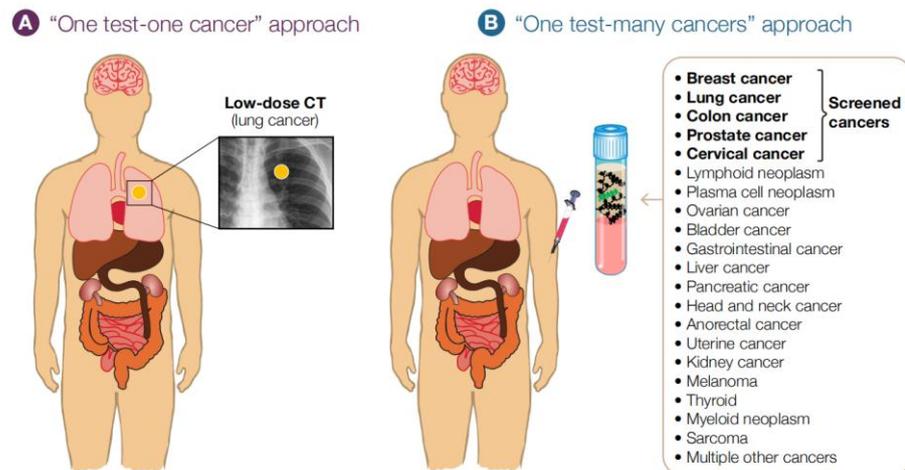
Q6: 单癌种 vs 泛癌种: 哪个更佳?

根据单次检测癌种数量的不同, 早筛产品可以分为单癌种和泛癌种两大类:

- **单癌种早筛**: 指针对特定癌种的检测, 目前以结直肠癌、肝癌为主, 布局肝癌早筛的企业包括贝瑞基因、泛生子、Exact Sciences 等, 布局结直肠癌早筛的企业包括 Exact Sciences、诺辉健康、康立明生物、鹏远基因、艾德生物等, 其中 Epigenomics、Exact Sciences 两家公司的结直肠癌早筛产品获得 FDA 批准, 国内诺辉健康的结直肠癌早筛产品“常卫清”于 2020 年 11 月获得 NMPA 批准, 拿下国内癌症早筛第一证;
- **泛癌种早筛**: 相比单癌种早筛, 针对多个癌种的泛癌种早筛更加高效, 但需要同时检测多个指标, 对检测通量、敏感性要求较高, 同时需要能够实现组织溯源, 目前仍处于前瞻性验证阶段。和单癌种相比, 泛癌种早筛需要更多的样本开展临床试验来验证, 样本量太少缺乏统计学意义, 因此研发和验证难度更大。

单癌种早筛针对特定器官进行筛查, 这意味着某种癌症早筛的结果不能向患者或医生提供身体其他部位、其他类型癌症的信息。大多数癌症在普通人群中患病率极低, 无法根据单个癌症进行筛查, 而泛癌症早筛通过一次检测对多种癌症进行筛查, 包括很多缺乏早筛手段的癌种, 有望提高癌症早筛的筛查率。2019 年, 美国 176.25 万新发癌症患者中仅有 61.40 万例由于接受筛查而发现, 基于液体活检的泛癌种早筛使得大多数缺乏早筛手段的癌种的早筛成为可能。

图 20: 单癌症和泛癌症筛查模式对比



资料来源:《GRAIL and the quest for earlier multi-cancer detection》, 国元证券研究所

表 14：国内外代表性癌种早筛企业和研究进展

公司	癌种	检测指标	特异性	敏感性	研究项目	受试对象	对应产品	目前进度
单癌种-肝癌								
和瑞基因	肝癌	多组学指标 (ctDNA 基因突变、片段化、羟甲基化等)	93.1%	95.7%	PreCar (前瞻性、多中心)	预计：超万人 (肝硬化患者 >5000 人, 乙肝患者 >5000 人)	“莱思宁”	2020 年 8 月以 LDT 形式落地; 截至 2020 年 9 月, 项目入组超过 5000 名肝硬化患者
泛生子	肝癌	ctDNA 基因突变+甲基化+蛋白标志物	93%+	92%+	多中心、前瞻性 (2019 年初开始)	4500 名乙肝阳性患者 (其中 2500 名用于国内 IVD 注册研究)	“甘预”	2000 名乙肝患者, 目前已经完成 297 名澳抗阳性患者的随访, 预计 2020 年底完成全部的随访
Exact Sciences	肝癌	4 种 DNA 甲基化+2 种蛋白质标志物	90%	80%	回顾性、多中心	443 名参与者 (包括 135 名癌症患者)	-	2019 年获得 FDA 授予的“突破性医疗器械”认定
单癌种-结直肠癌								
诺辉健康	结直肠癌	多靶点粪便 FIT-DNA 检测	95.5%	87.1%	前瞻性、多中心	累计入组 5881 个病例	常卫清	2018 年获批用于“辅助诊断”; 2020 年 1 月, 公司宣布启动 10 万人肠癌早筛多中心研究项目
康立明	结直肠癌	粪便 SDC2 甲基化	84.2%	97.85%	回顾性	累有致病例数为 1213 例 (其中结直肠癌病例 374 例)	长安心	2020 年 11 月获批用于癌症筛查
鹏远基因	结直肠癌	ctDNA 甲基化	99%	腺瘤: 91%; CRC: 94-97%	回顾性	包括癌前腺瘤、I 期和 II 期至 IV 期癌症患者在内的 12000 名患者	“常乐思”	2018 年 10 月在国内上市, 2020 年 5 月完成美国 FDA 预审, 将启动上市前审批关键性临床验证 (前瞻性研究)
Exact Sciences	结直肠癌	7 个 KRAS 基因突变+2 种甲基化在内的 11 种标志物	87%	92% (I/II 期 94%)	Deep-C	超过 12700 名受试者	Cologuard	2014 年 Cologuard 获 FDA 批准, 截至 2019 年底, 检测人次累计达到约 356 万例
Guardant Health	结直肠癌	ctDNA 基因组、甲基化和片段组	96.6%	90%	回顾性	113 例刚确诊的结直肠癌患者和 88 例肠镜检查后为阴性的受试者	LUNAR-2	2020 年 AACR 会议上公布研究结果
	结直肠癌	ctDNA 基因组、甲基化和片段组	-	-	ECLIPSE (前瞻性、多中心)	前 1 万名拥有“平均结直肠癌风险”、年龄在 45-84 岁的受试者	LUNAR-2	2019 年启动该项目
Freenome	结直肠癌	多组学指标 (ctDNA、RNA、蛋白质等)	94% (I/II 期)	94%	PREEMPT CRC (前瞻性)	预计纳入 14000 名受试者 (年龄在 45 至 85 岁之间、即将进行结肠镜检查的无症状人群)	-	2020 年 5 月启动该研究
泛癌种								
燃石医学	9 种癌症	ctDNA 甲基化	-	-	PREDICT (前瞻性)	预计入组 14000 名	-	2020 年 5 月启动多中心、前瞻性研究“PREDICT”
	6 种癌症	ctDNA 甲基化	98.3%	80.6%	THUNDER-II (回顾性)	约 2500 名受试者 (包括癌症患者和非癌症患者)	-	2020 年 11 月在 ESMO 会议上公布早期研究结果
Grail	50 余种癌症	ctDNA 甲基化	>99%	44%	CCGA (回顾性)	15254 名受试者 (56% 为早期和晚期癌症患者, 44% 为非癌症患者)	Galleri	CCGA-2 最新研究成果于 2020 年 3 月发表在《Annals of Oncology》
		ctDNA 甲基化	-	-	PATHFINDER (前瞻性)	预计招募 6200 名参与者	Galleri	受疫情影响, 截至 2020 年 8 月 31 日, 项目只招募到 2585 名参与者
Thrive	10 种癌症	ctDNA 基因突变+蛋白质标志物	98.9%	27.1%	DETECT-A (前瞻性)	超过 1 万名年龄在 65-75 岁没有患癌历史的健康女性	CancerSEEK	2020 AACR, 公司公布中期分析数据
Exact Sciences	6 种癌症	5 种甲基化标志物和 3 种蛋白标志物	95%	86%	回顾性研究	292 例患者的血液样本	-	2020 年 9 月公布泛癌种早筛最新研究数据
鹏远基因	5 种癌症	ctDNA 甲基化	96.1%	确诊前: 94.9%; 患者: 87.6%	回顾性研究 (大型自然人群队列研究)	近 20 万社区人群的泰州队列的部分血液样本	Panseer	2020 年 7 月公布研究数据

资料来源: 各公司官网、公告、年报等公开资料, 国元证券研究所

单癌种和泛癌种早筛在适用人群、核心性能、临床研究路径、应用场景以及降低 FPR（假阳性率）等方面具有差异性：

- **适用人群不同**：单癌种早筛产品仅适用于该癌种特定的潜在高危人群，而泛癌种早筛产品理论上适用于所有人群，尤其是庞大的“表面健康”人群。
- **核心评估指标不同**：对于有下游低伤害性确诊路径的癌种（例如结直肠癌有“金标准”肠镜检测作为确诊手段），可以容忍低特异性，只需要保证较高的敏感性，目的是尽量减少漏诊；泛癌种早筛产品需要兼顾敏感性和特异性，在实际临床应用中，两个指标的平衡要取决于付费方、整体医疗环境、个人意愿等因素。
- **临床研究路径不同**：单癌种早筛产品研究一般都有“金标准”检测手段作为对比，可以按照验证更优的原则去设计头对头比较研究；泛癌种早筛产品的研究缺少对比方法学，因此可能要根据不同的统计学考量去设计临床研究。
- **应用场景不同**：多癌种风险的平行排查更适合普通人群大规模体检场景，比如商业体检机构；单癌种早筛专注于单一癌种的风险排查，适合已知特定高危人群（例如某癌种家族史）或已有病灶的辅助良恶性诊断，主要应用于医院等公立医疗机构。中国公立医疗体系呈现出专科化发展的特点，专科医生需要精准明确的诊断结论，因此对针对特定癌种的单癌种早筛产品需求更大。

泛癌种早期检测有望成为一项极具价值的医疗服务，不仅能够同时检测癌症和确定癌症部位，同时可以有效降低假阳性率（FPR）累积风险。根据 Grail 招股说明书，对美国国家癌症研究所 SEER 数据库的分析以及对癌症自然史的估计预测，如果对 50-79 岁的人群进行泛癌种早期检测，每年能够避免约 11 万人死亡。此外，单癌种检测随着检测次数的增加，FPR（假阳性率）会逐渐累积，对于倾向于通过一次检测评估多个癌种的风险的人群，泛癌种检测可以有效降低 FPR 累积风险，在降低“不必要惊吓”和“过度诊疗”上，较单癌种早筛更具有优势。

表 15：单癌种和多癌种早筛对比

	单癌种早筛产品	多癌种早筛产品
不同的适用人群	特定癌种高危人群：肺癌 - 吸烟人群；肠癌 - 50 岁以上；肝癌 - HBV/HCV 阳性	可从早筛查中获益的所有人（比如 45-75 岁人群）
核心评估指标	对于有下游低伤害性确诊路径的癌种（例如肠癌），可以容忍低特异性	敏感性和特异性要兼顾，二者之间的平衡取决于付费方、整体医疗环境、个人意愿等
不同的临床研究路径	一般有金标准方法作为对比，可以按照验证更优的原则设计研究	尚无可对比方法
不同的应用场景	专注于单一癌种风险排查，适合已知特定高危人群（例如某癌种家族史）或已有病灶的辅助良恶性诊断	多癌种风险平行排查，更适合普通人群大规模体检场景
降低 FPR（假阳性率）	随着检测次数增加，FPR 会逐渐累积	可以有效降低 FPR 累积风险
代表企业	和瑞基因、泛生子、诺会健康、Exact Science、Guardant Health	燃石医学、Grail、Thrive Earlier Detection

资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

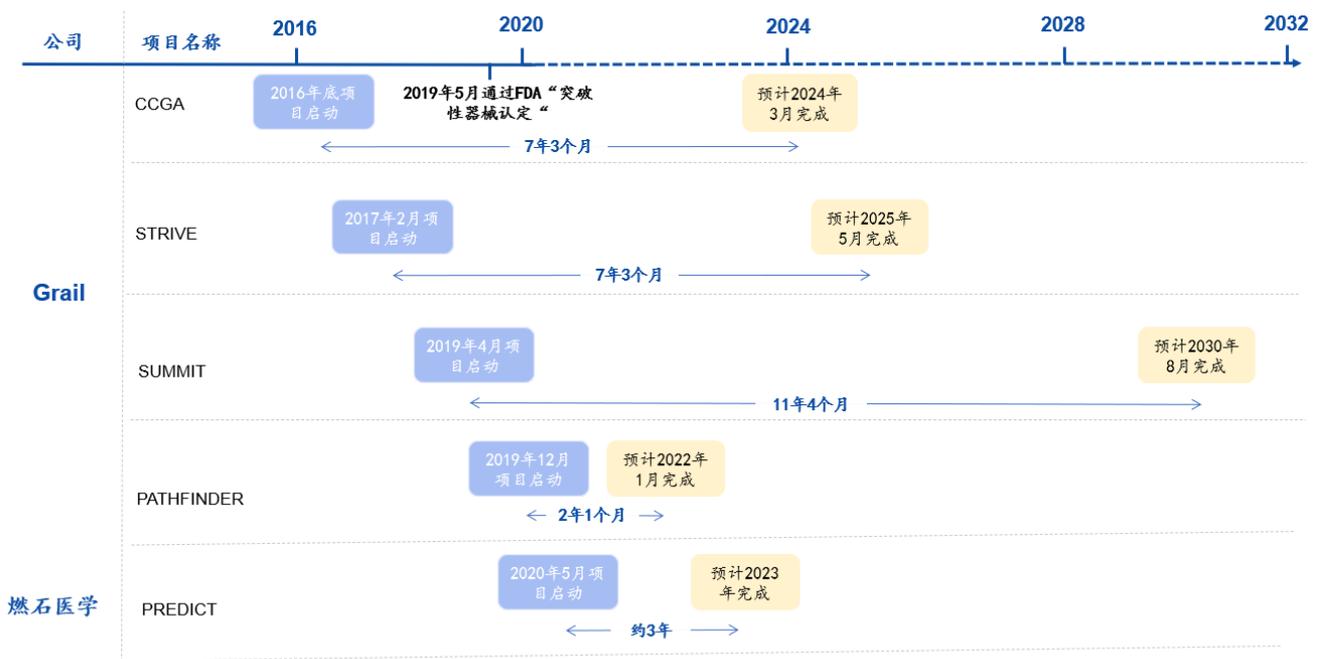
泛癌种早筛仍处于初级阶段，存在诸多瓶颈亟待解决。在资本青睐、政策推动、早筛需求不断提升等多层利好因素下，泛癌种早筛市场前景广阔，但相比投入时间和财力相对适中、研究成果商业化相对容易的单癌种早筛，泛癌种早筛产品的研发和商业化进程较单癌种早筛产品更慢，目前仍处于前瞻性研究阶段，布局的企业相对较少，存在数据积累不足、价格偏高、审批困难、临床意义不够明确等诸多瓶颈：

- **临床研究投入大，数据积累不足**：与单癌种早筛相比，泛癌种早筛对敏感性要求

更高，所需数据量更大，商业投入也更大，需要企业有长期的数据积累。以美国泛癌种早筛龙头 Grail 为例，迄今为止 Grail 已经先后开展了四项、累计入组人数超 10 万人规模的前瞻性研究，建立了全球规模最大的 DNA 甲基化数据库，融资总额超过 19 亿美元。

- **价格偏高：**单癌种早筛以荧光 PCR 技术为主，技术路线成本较低，而泛癌种早筛需要检测的基因数量更多、范围更广，需要可检测多基因、多位点的 NGS 技术，成本相对较高。价格的可及性是泛癌种早筛大规模普及的前提，但目前液体活检早筛产品价格偏高，一定程度上阻碍了早筛技术的普及。
- **审批严格：**首先，国内外监管部门对于液态活检项目审批严格，美国基因测序产业接受 CMS、FDA 和联邦贸易委员会（FTC）等多个部门的监管，而国内液态活检项目进入临床需要 CFDA 和卫健委的双重审批，项目中所用的仪器设备、试剂均需通过 CFDA 的报批管理。其次，国内外监管部门对泛癌种早筛产品的审批非常严格，要获得令监管部门信服的前瞻性研究数据，临床研究周期普遍较长。Grail 的泛癌种早筛产品 Galleri2019 年被 FDA 授予“突破性医疗器械”认定，目前仍未实现商业化，国内也尚未有泛癌种早筛产品获批。

图 21：癌症早筛的前瞻性研究普遍耗时长



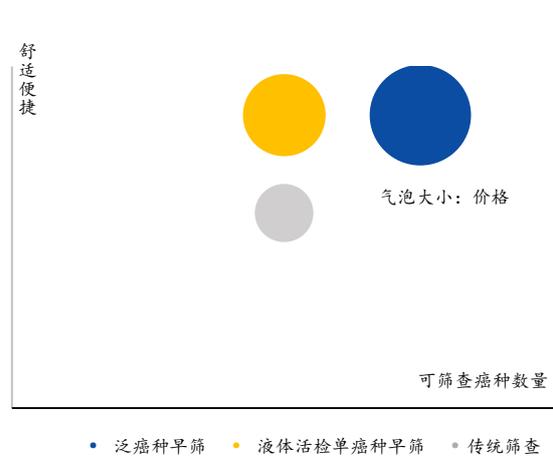
资料来源：ClinicalTrials.gov，国元证券研究所

- **临床意义不明确：**目前癌症早筛标准仍然以影像学等传统技术为主，临床对液体活检的态度仍然趋于保守，如果泛癌种早筛无法于与临床意义相对应，即使检出早期癌症也只能起到警示作用，同时终端消费者使用的意愿也可能不高。

图 22：泛癌种早筛亟待解决的困难



图 23：单癌种早筛和泛癌种早筛在不同维度的对比



资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

长期来看，单癌种早筛与泛癌种早筛是互补和平行的关系。从使用者的角度看，选择单癌种早筛还是泛癌种早筛取决于受检者的实际情况、意愿、支付能力等因素：从价格维度来看，泛癌种早筛检测位点较多，价格较技术相对成熟的单癌种更高；从可筛查癌种数量的维度来看，泛癌种早筛优于单癌症早筛；从舒适便捷度来看，单癌种和泛癌种均优于胃肠镜、影像学等传统筛查手段，可显著提高筛查依从性。整体来看，单癌种早筛和泛癌种早筛的应用场景具有一定的割裂性，单癌种早筛适合有明显肿瘤家族史的人群和高风险人群，成本和定价相对较低，有望面向基层无症状人群的筛查和高危人群的辅助诊断，长期来看有望纳入医保支付范畴。泛癌种早筛更适合没有明确肿瘤高危因素的人群，受制于成本和较高的定价，预计目标市场以高端消费人群的健康管理为主。

Q7：癌症早筛还有哪些障碍需要攻克？

癌症早筛赛道宽广，市场空间广阔，资本、政府和企业对癌症早筛的关注逐渐升温，近些年在技术研发和早期商业化上取得了一定的突破，但仍然在产品开发、成本控制以及从技术向商业化转化等维度上存在诸多挑战。

- 1) **敏感性、特异性等技术指标仍有待提升。**目前大部分早筛产品仍处于研究阶段，检测的灵敏性、特异性、假阳性率等技术层面还面临诸多挑战，有待进一步提升。
- 2) **早筛产品单次检测价格仍然较高，而且具有一定的“复购性”，医保覆盖仍需时间，一定程度上压制了癌症早筛的需求、限制了早筛的普及。**以结直肠癌早筛产品为例，美国 Exact Science 的 Cologuard 上市后定价为 649 美元，远低于“金标准”结肠镜，而且在医保“买单”下 94% 的患者无需自费，大大提高了筛查的可及性。国内肠癌早筛产品定价在 1000-2000 元之间，高于肠镜检查价格。成本控制是未来早筛企业需要攻克的难题。未来随着技术不断成本、测序成本不断下降，有望推动癌症早筛逐渐实现商业化甚至广泛普及。
- 3) **进一步加强对医生和患者的市场教育。**现阶段，癌症早筛市场教育程度低。医院和医生对早筛产品认知不足，未来需要通过更多临床试验数据、学术会议交流、推动早筛产品纳入指南等途径进一步提升医生对早筛市场的认可度；患者对早筛产品接受度较低，未来要借助媒体渠道和更多临床早筛的成功案例提高患者对早筛产品的接受度，同时要不断提高检测价格的可及性，提高早筛产品的性价比，推动早筛产品渗透率的提升。
- 4) **实现技术的商业化落地。**我国癌症早筛体系尚未健全，从市场教育到监管政策，仍处于早期探索阶段。医生、用户对癌症早筛产品的认知仍然有限，市场渗透率很低，未来政府、企业、媒体等多方需要对医生和患者持续进行市场教育，撬动商业化的“大门”，推动癌症早筛市场进入更广阔的成长空间。

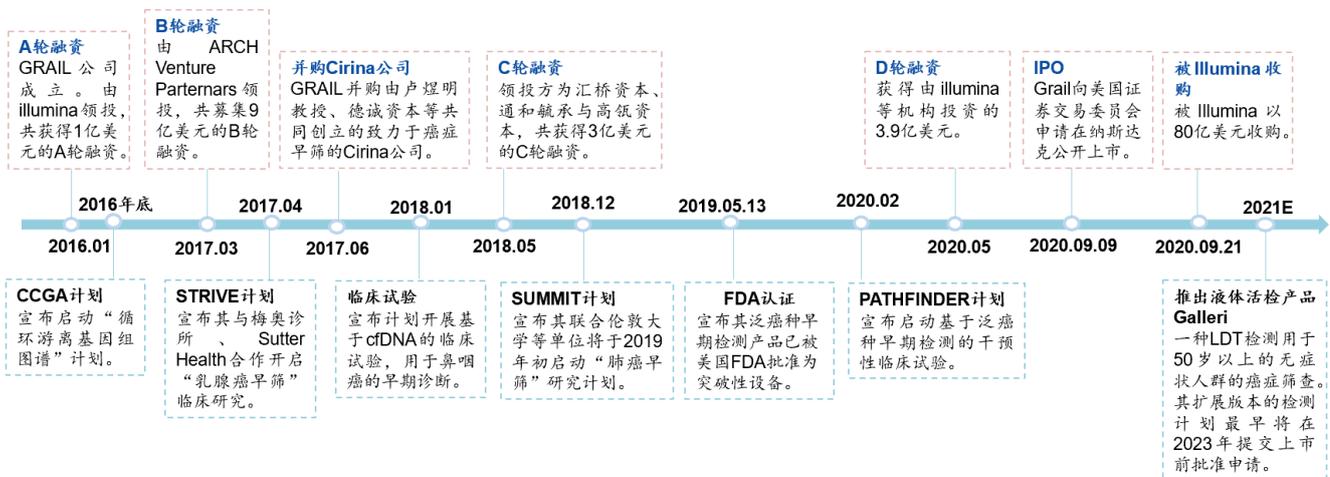
8. 国外癌症早筛代表企业

8.1 Grail: 泛癌种早筛领域的先行者和专注者

Grail 成立于 2016 年，由美国基因测序龙头企业 Illumina 投资 1 亿美元成立，是一家专注于泛癌种早筛领域的生物技术公司。2017 年 3 月，Grail 从 Illumina 剥离，先后通过 4 轮融资共筹集资金近 17 亿美元。2020 年 9 月，公司提交 IPO 申请，随后于 2020 年 9 月 21 日被 Illumina 以 80 亿美元收购，Illumina 计划利用其全球市场、制造和临床等业务能力，加速 Grail 早筛产品的商业化并推动其临床价值的显著增长。

公司计划 2021 年以 LDT 的形式推出一款覆盖 50 余种癌症的泛癌种早筛产品 Galleri，用于 50 岁以上无症状人群的早筛，其扩展版本的检测计划最早将于 2023 年提交上市前批准申请 (PMA)。公司先后启动了 CCGA、STRIVE、SUMMIT、PATHFINDER 等大规模前瞻性临床研究，试验入组人数、资金投入和开展进度均处于全球领先地位。2020 年 12 月，公司宣布和英国国家卫生服务局 (NHS) 达成合作，计划于 2021 年为 16.5 万英国患者提供 Galleri 检测服务，作为 NHS 将该技术进行常规使用的前期试验。基于该计划数据，到 2024 年和 2025 年，Galleri 检测覆盖范围将扩大到约 100 万人。

图 24: Grail 发展历程和融资情况



资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

Galleri 早期版本可以检测出超过 50 种癌症，其中乳腺癌、肺癌等 5 个癌种在美国有推荐筛查手段，超过 45 种癌症尚未有推荐的早筛手段，包括胃癌、肺癌等。Galleri 整体检测特异性超过 99%，I-III 期敏感性为 44%，单一假阳性率 < 1%。此外，Galleri 还能以 93% 的准确度定位癌症组织。

图 25: Galleri 主要核心检测指标优异

图 26: Galleri 能显著提高早筛覆盖癌种数


资料来源: Illumina 官网, 国元证券研究所

资料来源: Illumina 官网, 国元证券研究所

8.1.1 从实验室到临床应用: 入组人数和试验进度全球领先

Grail 在泛癌种早筛前瞻性研究进度上全球领先, 四大前瞻性临床试验预计累计入组受试者近 15 万名。公司自成立起先后开展了规模约为 1.5 万人的 CCGA 项目、规模约为 10 万人的乳腺癌早筛研究项目 STRIVE、规模约为 2.5 万人的肺癌早筛研究项目 SUMMIT 以及规模为 6200 人的泛癌种早筛项目 PATHFINDER, 累计受试者超过 14 万人, 在癌症早筛行业处于领先地位。其中, CCGA 是用于研发产品的主要临床研究, 其它三个项目是与不同机构合作的前瞻性队列, 以健康人群为受试对象, 通过长期跟踪随访, 进一步在真实世界中验证公司产品检测性能。

表 16: Grail 四大前瞻性临床研究情况

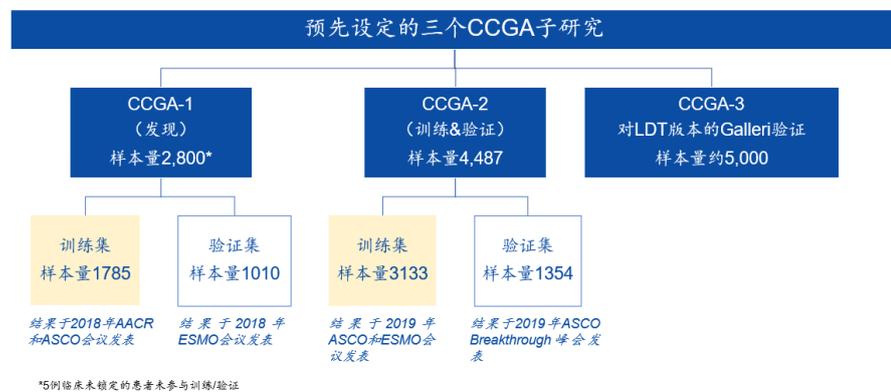
	CCGA	STRIVE	SUMMIT	PATHFINDER
启动时间	2016 年底	2017.02	2019.04	2019.12
预计完成时间	2024.03	2025.05	2030.08	2022.01
实验类型	前瞻性、多中心、观察性、病例对照的纵向随访研究	前瞻性、多中心、观察性、队列研究, 并进行纵向随访	前瞻性、多中心、观察性、队列研究, 并进行纵向随访	前瞻性、多中心、干预性
实验目的	利用 15000 名美国癌症或非癌症人群 cfDNA 甲基化数据开发和验证基于血液的多癌种早期检测试剂	旨在验证多癌种早期检测试验在真实世界中的有效性	在第二个真实世界中验证多癌种早期检测试验	首次将多癌种早期检测结果返回给临床医生
随访时间	-	5 年	-	-
预计入组人数	15254 名受试者 (56% 为早期和晚期癌症患者, 44% 为非癌症患者)	约 10 万名健康女性	2.5 万名 55-77 岁之间、未患癌的受试者 (其中 2.5 万名属于重度吸烟者)	6200 名参与者 (≥50 岁)
目前招募情况	2019 年 2 月已完成招募	2018 年 11 月已完成招募	最早将于 2021 年完成招募	截至 2020.08.31, 已招募到 2585 名参与者
针对癌种	泛癌种 (50 余种)	乳腺癌	重点研究肺癌早筛	泛癌种 (50 余种)
实验进度	CCGA-2 子研究结果: 特异性、敏感性和 PPV 分别是 99.3%、44% 和 43%, 对于 96% 的样本癌症信号定位, 正确率是 93%。CCGA-3 子研究正在进行中	随访中	入组招募中	入组招募中

资料来源: Grail 招股说明书, 《GRAIL and the quest for earlier multi-cancer detection》, Clinicaltrials 官网, 国元证券研究所

CCGA 项目：确定靶向甲基化测序的技术路径

2016 年底，公司启动“循环游离基因组图谱”（Circulating Cell-free Genome Atlas, CCGA）项目，是迄今为止规模最大的临床项目之一。CCGA 是一项观察性、病例对照研究，并进行纵向随访，已完成 15254 名受试者（56%为早期和晚期癌症患者，44%为非癌症患者）的招募。CCGA 分为 CCGA-1、CCGA-2、CCGA-3 三个预先指定的子研究，CCGA-1 旨在基因突变、CNV 和甲基化三个检测标志物中确定具有最高检测性能的指标；CCGA-2 基于更新的靶向甲基化测序方法对癌症检测和癌症定位分类器进行训练和验证，并形成 Galleri 的初期版本；CCGA-3 在更大的样本量中对前两个阶段的成果进行更进一步的临床验证。目前，前两个子研究已经完成，CCGA-3 正在随访中。

图 27：CCGA 项目的 3 个子研究计划



资料来源：Grail 招股说明书，国元证券研究所

PATHFINDER：首个基于泛癌种早期检测的干预性临床试验

PATHFINDER 是一项前瞻性、多中心的干预性研究，于 2019 年 12 月启动，是目前最核心的前瞻性临床研究，预计招募 6200 名参与者，用于评估 Galleri 在实际临床应用中对无症状人群是否患癌的认识率。该项目标志着 Grail 的检测结果将首次返回给医务人员并传达至受试者，以帮助指导 50 多种癌症的后续诊断检查，部分研究数据将成为 Galleri 在 2021 年以 LDT 形式商业化的证据。受疫情影响，截至 2020 年 8 月 31 日，项目已招募 2585 名参与者。

STRIVE：最大的乳腺癌早筛队列之一

STRIVE 是一项大规模前瞻性、多中心、观察性纵向研究，也是公司启动的第二个大型临床试验，于 2017 年 2 月启动，旨在验证泛癌种早期检测试验在真实世界中的有效性，2018 年 11 月完成入组时共招募了近 10 万名女性参与者，将在长达 30 个月的随访中接受定期的乳房 X 光检查，并在检查的同时保存样本。STRIVE 的临床研究结果尚未发布，其部分数据被用于 CCGA 研究，约占目前 CCGA 研究数据量的 1/3。

SUMMIT: 重点研究肺癌早筛, 同时为 Galleri 提供更多数据支持

SUMMIT 是一项前瞻性、多中心、观察性队列研究, 于 2019 年 4 月启动, 预计在英国招募 2.5 万名 55-77 岁之间、未患癌的受试者, 其中一半属于重度吸烟人群 (肺癌高风险人群), 旨在第二个真实世界中验证泛癌种早期检测试验。目前已有 11639 名参与者入组, 最早将于 2021 年完成招募 (受新冠疫情影响可能有所延迟)。参与者会在前 3 年接受每年一次的血液样本采集、两年的年度随访以及通过国家卫生登记的长期随访。同时参与者也会进行 LDCT (低剂量螺旋 CT) 筛查, 与液体活检结果进行比较, 以支持 **Grail** 癌症早筛技术的开发。

8.1.2 技术路线选择: 靶向甲基化测序优势明显

CCGA-1: 确定靶向甲基化测序具有最高性能检测指标

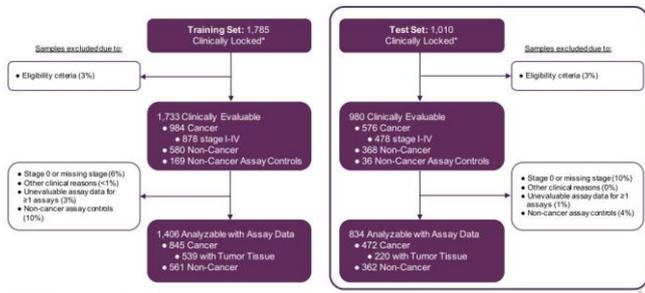
在 CCGA-1 试验中, 三种原型基因组测序分析方法被用于分析共计约 2800 例参与者的血液样本, 结果显示在 **cfDNA (外周血游离 DNA)** 突变、拷贝数变异 (CNV) 和 **cfDNA 甲基化** 三种检测标志物中, 靶向甲基化测序是最优的技术路线。三种原型基因组测序方法分别是:

- (1) **靶向配对测序**: 检测体细胞突变, 如单核苷酸变体、小片段插入和/或缺失;
- (2) **WGS (全基因组测序)**: 检测体细胞拷贝数的变化;
- (3) **WGBS (全基因组甲基化测序)**: 检测 cfDNA 甲基化异常。

cfDNA 甲基化 显著优于其他检测指标, 而且在定位癌症组织上表现更好。研究数据表明, WGBS 的表现优于 CNV 和基因突变; 靶向甲基化测序在 LoD (检测下限) 和成本上都优于 WGBS, 其 LoD 接近 0.1%。通过 CCGA-1 子研究, **Grail** 将癌症早筛技术锁定在了 **cfDNA 甲基化** 上, **cfDNA 甲基化** 的表现已经超过 **cfDNA 突变** 及 **cfDNA 全基因组拷贝数**, 其优异性能主要体现在:

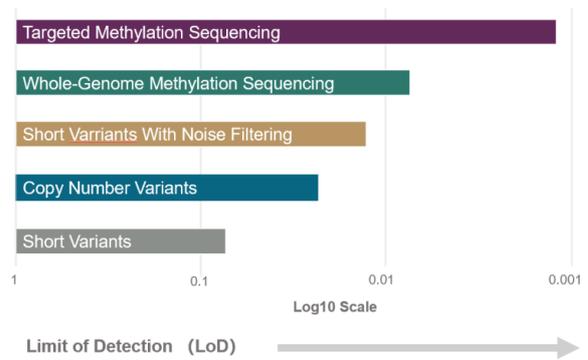
- 相比于基因突变, 甲基化信号更为丰富: 在人类基因组中共有 3000 万个甲基化位点, 肿瘤发生早期即大量出现甲基化信号;
- 甲基化可以很好地追溯癌症组织并识别组织分化状态: 不同器官的甲基化信号有显著差异;
- 相比于全基因组甲基化测序, 靶向甲基化测序在 LoD 和成本上都更加优势。

图 28: CCGA-1 整体设计方案



资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

图 29: 靶向甲基化测序的 LoD 显著优于其他技术路线



资料来源：Grail 招股说明书，国元证券研究所

CCGA-2: 训练、验证 Galleri, 实现超 50 种癌症的高特异性检出

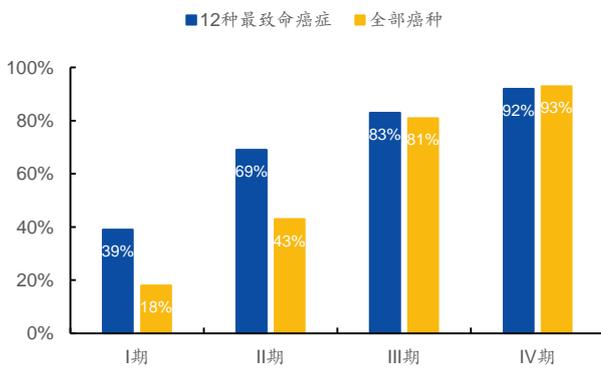
CCGA-2 研究的主要目标是利用靶向甲基化测序训练和验证癌症与非癌症分类器以及癌症信号定位系统。该研究共纳入 6689 名参与者（包括 2482 名肿瘤患者和 4207 名未患有肿瘤的人群）。所有样本被划分成训练集（4720 例）和验证集（1969 例）。受试者覆盖所有临床阶段的 50 多种原发性癌症类型。CCGA-2 最新研究成果于 2020 年 3 月发表在《Annals of Oncology》，证明 Galleri 可以从一次血检中检测出 50 多种癌症，其中包括许多缺乏指导性筛查手段的癌种。研究数据表明 Galleri 可以同时检测 50 多种癌症类型，假阳性率小于 1%，并且能够准确定位癌症部位。

- **特异性：特异性>99%**，意味着单一假阳性率<1%；
- **敏感性：对所有癌症 I-III 期的敏感性为 43.9%**，I-IV 期敏感性为 54.9%；对 12 种高致死率的癌症（死亡人数合计占美国每年癌症死亡人数的 63%）I-III 期的敏感性可以提升至 67.3%；检测的敏感性随着癌症阶段的增加而提高，对于 12 种高致死率癌种，I-IV 期的敏感性分别为 39%、69%、83%和 92%，对于所有癌种，I-IV 期的敏感性分别为 18%、43%、81%和 93%；
- **组织溯源：对 96%的阳性样本进行溯源分析**，其中 93%的溯源预测是正确的。

CCGA-3: 大型群体验证，支持 LDT 版本推出

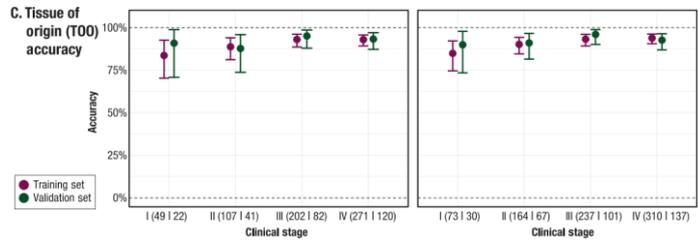
CCGA-3 旨在进一步在更大规模的群体中验证 Galleri 的性能，样本人群包括癌症患者和健康人群，目前入组已经完成，正在进行后续的随访调查。CCGA-3 的研究成果将用于验证 2021 年以 LDT 形式落地的 Galleri。

图 30: Galleri 对癌症不同分期检测的敏感性



资料来源:《Annals of Oncology》, 国元证券研究所

图 31: GGCA-2 研究可实现较为准确的组织溯源 (TOO)



资料来源:《Annals of Oncology》, 国元证券研究所

8.1.3 Galleri 在 PPV 和 FPR 上表现优异, 能有效避免“过度诊疗”

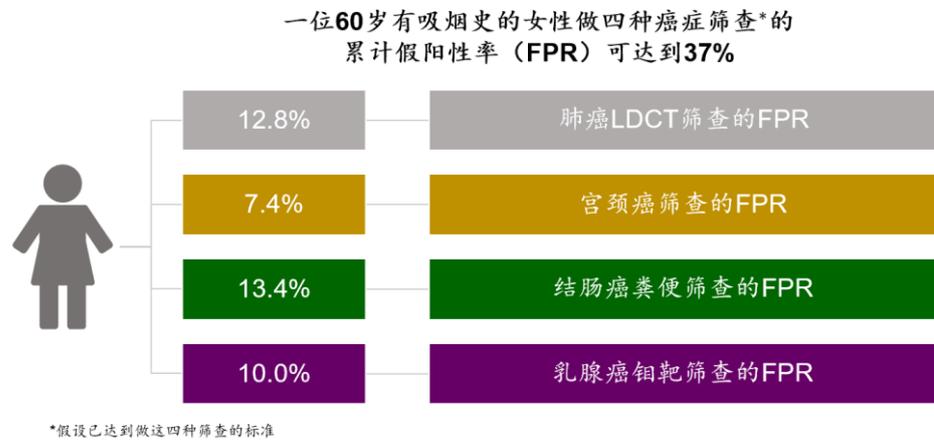
Galleri 的 PPV 显著优于传统早筛手段, 并且能有效降低假阳性率 (FPR) 累积风险。PPV (阳性预测值) 是指在被检测报告为罹患肿瘤的用户中真正罹患肿瘤的比例, 对于肿瘤早检产品的评估非常关键, 与用户检测后负担息息相关, 较低的 PPV 意味着大量的用户会受到不必要的“惊吓”并将持续的采取原本非必要的医疗行为 (比如每年一次的 PET-CT 检查), 从而大大降低用户的可及性。根据美国 SEER 数据库的回顾性分析显示, 特异性如果从 99.3% 降低至 98.3%, PPV 将从 43% 降低至 24%。传统早检方法在 50-79 岁人群中的 PPV 普遍较低, 根据美国预防服务工作组 (USPSTF) 数据显示, 乳腺癌、结直肠癌和肺癌的 PPV 均不足 5%, 最高的前列腺癌也仅为 30%, 而 Galleri 针对泛癌种早筛的 PPV 高达 43%, 实现了里程碑式的突破。在现有技术水平下, 除了“金标准”肠镜外, 其它早筛手段都无法实现 PPV 为 100%, 每一次检测都会出现假阳性的风险, 且检测次数越多, 假阳性风险越大。根据相关研究表明, 一位有吸烟史的 60 岁女性在全套“LDCT、宫颈癌筛查、便隐血、钼靶”检测后累积 FPR 风险将达到 37%。根据 CCGA-2 研究数据显示, Galleri 凭借超高的特异性 (99.3%) 和仅需一次检测就能覆盖这些癌种的优势, 同样的用户检测同样的 4 个癌种, 假阳性率可以被控制在 1% 以下。对于泛癌种早筛产品而言, 低水平的假阳性率很重要, 可以避免活检和其他检测追随此假阳性结果。

表 17: PPV 与 USPSTF 推荐的现有筛查的比较

癌症种类	测试手段	PPV (%)	假阳性数量(每百万次检测)
早期版本 GALLERI	血检	43%	7000
乳腺癌	钼靶 X 线	4.4%	100000
宫颈癌	细胞学检查/HPV 检查	19%	74000
结直肠癌	结肠镜	金标准 (100%)	
	粪便免疫化学测试(FIT)	1.2%	123000
前列腺癌	血检	30%	100000
肺癌	LDCT	3.8%	128000

数据来源: Grail 招股说明书, 国元证券研究所

图 32: FPR 风险随着检测次数而累积

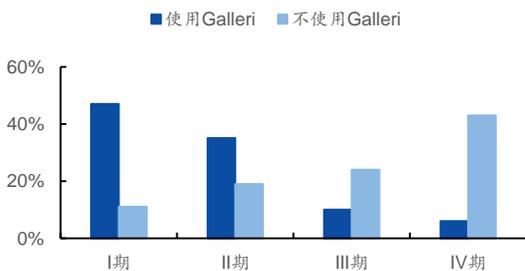


资料来源:《Journal of the American Medical Association》,《Annals of Internal Medicine》, 国元证券研究所

癌症早筛经济学效益显著, 有效避免“过度诊疗”

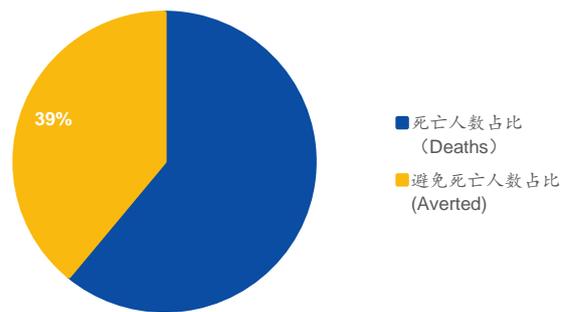
Galleri 加入现有标准筛查指南后预计能显著降低癌症死亡率。根据 Grail 基于 CCGA-2 的研究数据和 2006-2015 年 SEER 数据库中 50-70 岁的患癌人群建立的预测模型, 如果在美国 50-79 岁的 1.07 亿人口中引入 Grail 早检作为常规检查手段, 可以在癌症早期阶段检测出 70% 的 5 年内致死的癌症 (不考虑癌症发展进程迅速、无法通过早筛检测的癌种), 降低 39% 的死亡率。

图 33: Galleri 可以在更早期阶段检测出癌症



资料来源: Grail 招股说明书, 国元证券研究所

图 34: Galleri 可以避免 39% 的癌症死亡例数



资料来源: Grail 招股说明书, 国元证券研究所

癌症死亡率的降低带来巨大的经济价值。根据 Kevin M. Murphy and Robert H. Topel 发表在《Journal of Political Economy》的文章和美国劳动部统计数据显示, 在美国, 癌症死亡率每降低 1%, 带来的经济价值换算到现在约 6950 亿美元 (不包括一些无法被量化的影响, 比如家庭和亲友的情感负担)。Galleri 在美国的潜在市场空间广阔,

目标覆盖人群高达 5200 万人。根据 Grail 对潜在市场的预测，美国 50-79 岁人群约为 1.07 亿元，其中公司将重点定位三个渠道的目标人群：自我保险的大型雇主（覆盖 2400 万人）、先进的综合卫生系统（覆盖 2700 万人）和专注预防保健的医生（覆盖政府高官、公司高官等精英人口 100 万人）。

图 35：癌症死亡率的降低带来的经济价值巨大

图 36：Galleri 重点覆盖人群

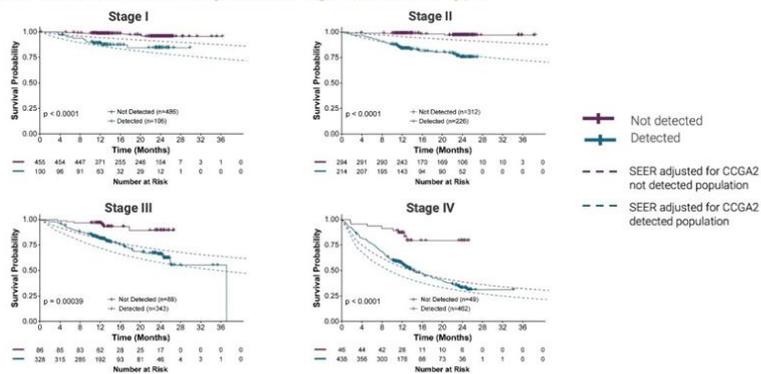


资料来源：《Journal of Political Economy》，美国劳工部，国元证券研究所 资料来源：Illumina 官网，国元证券研究所

Galleri 可以“过滤”惰性癌，减少过度诊断和过度治疗，降低社会医疗支出。前列腺癌、甲状腺癌等惰性癌种的筛查可能会引起“过度诊疗”现象。根据 Grail 在 2019 年 ASCO 年会上发表的 CCGA 研究早期数据显示，Galleri 早期版本检测到的强信号都是最具侵袭性的癌种，而惰性癌的信号检测却很低，Galleri 的算法设计对于惰性癌有超强的“过滤”能力，可以确保优先检测出最致命的癌症，并过滤不需要立即治疗的惰性肿瘤。考虑到惰性癌漫长的发展过程，在其主力瞄准的 50-79 岁人群中，“不干预”也许是最佳选择，这部分数据的“过滤”也可以更好的避免过度诊疗，减少患者心理负担，降低社会医疗支出。

图 37：Galleri 可以有效避免“过度诊疗”

Evidence suggests Galleri could avoid overdiagnosis of indolent cancers
Kaplan-Meier curves are adjusted for age and cancer type



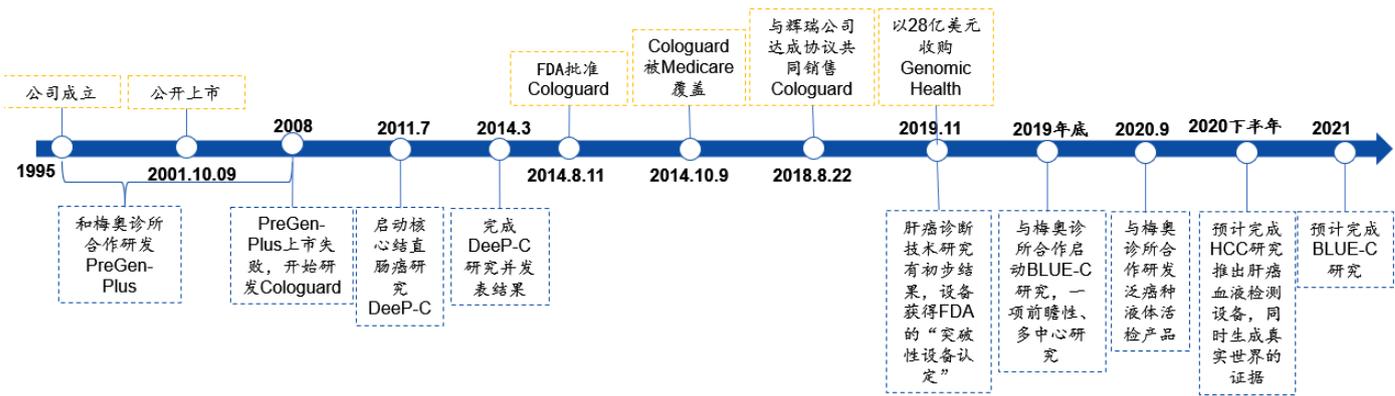
资料来源：Grail 招股说明书，国元证券研究所

8.2 Exact Sciences: 美国结直肠癌早筛龙头企业

Exact Sciences 成立于 1995 年，是一家专注于非侵入性结直肠癌早筛的分子诊断公司，2001 年在 NASDAQ 上市。公司核心产品是结直肠早筛产品 Cologuard，由 Exact Science 和梅奥诊断共同开发，于 2014 年获 FDA 批准上市并被美国 CMS 纳入 Medicare 报销范围，成为首个也是唯一一个被 FDA 批准并纳入 Medicare 报销范畴的 sDNA（粪便 DNA）结直肠癌筛查技术，同时 Cologuard 也被纳入美国多个权威机构的结直肠癌筛查指南中。

除了结直肠癌以外，公司也开始布局其它癌种。2019 年 11 月，公司的肝癌血液检测设备获得了 FDA 的“突破性医疗器械”认定，并在 2020 年 9 月首次公开了包括 6 种癌症的泛癌种研究。2020 年 10 月，公司宣布以 21.5 亿美元收购美国液体活检明星企业 Thrive Earlier Detection，同时以 4.1 亿美元收购 DNA 甲基化研发企业 Base Genomics，通过结合 Thrive 的核心产品 CancerSEEK 及其背后的技术平台、临床机构以及商业化基础设施，以及 Base Genomics 通过单个样本同时分析 DNA 甲基化情况以及基因突变情况的技术平台，助力公司加速成为基于液体活检的多癌种早筛领域的领军企业。

图 38: Exact Sciences 发展历史



资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

8.2.1 Cologuard 检测性能优异，弥补高准确性非侵入性肠癌早筛产品的空白

传统结直肠癌早筛手段主要包括便隐血检测和肠镜检查，均具有一定的局限性，Cologuard 能在保证高敏感性和特异性的同时，具有患者高依从性、检查成本低、取样操作流程简单的优势。Cologuard 的检测标志物包括 7 个 KRAS 基因突变位点、NDRG4 和 BMP3 基因甲基化、β-肌动蛋白，外加血红蛋白 (FIT)，对 CRC 所有阶段的总体敏感性为 92%，高于 FIT 检测的 73.8%，特异性为 87%，对于可治愈阶段的结直肠癌 (I/II 期) 的敏感性为 94%，对于 1cm 以上锯齿无柄息肉和高度发育不良息肉的检出率都要高于传统的 FIT 检测；而且用户居家就可完成粪便采样的自检工作，过程简单方便，极大提高了用户体验，大幅提高肠镜检查的依从性。

图 39：传统便隐血检测和结肠镜检查的局限性



资料来源：Exact Sciences 招股说明书，国元证券研究所

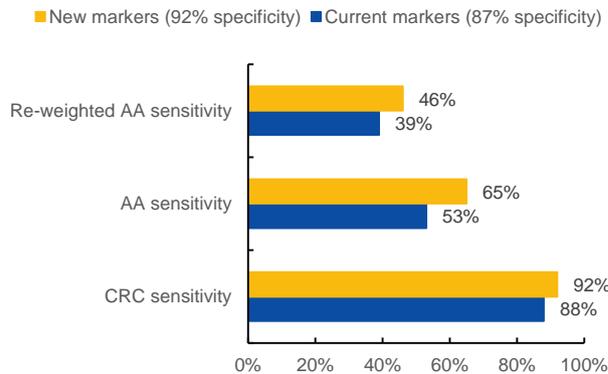
表 18：美国不同结直肠癌早筛方法对比

	粪便潜血检测 (FIT)	肠镜检查	Cologuard
检测手段	检测粪便中血红蛋白	内窥镜+活检	粪便样本实验室分析
适宜人群	潜在消化道出血患者	有肠道疑似病变的、符合检查条件的患者	结直肠癌平均风险人群
检查前准备	部分检查限制饮食和用药	医学检查，禁食，清空肠道，部分患者需要镇静/麻醉	排空尿液
检查价格(美国)	4.5-28 美元	1600-3000 美元	最高 649 美元
医保覆盖	有	有	有
结直肠癌检测敏感性	74%	95%	92% (其中 I/II 期为 94%)
结直肠癌检测特异性	90%	90%	87%
癌前病变敏感性	24%	89-98% ($\geq 10\text{mm}$); 75-93% ($\geq 6\text{mm}$)	46-69%
检测频率	一年一次	无规定	美国癌症协会建议三年一次
依从性	低	高	高

资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

为了进一步提高 Cologuard 检测的特异性（同时维持较高的敏感性水平），公司于 2019 年底启动了一项多中心、前瞻性的研究-BLUE-C，由公司和梅奥诊所合作，旨在检测先前新发现的甲基化和蛋白标志物是否能够在维持高敏感性水平的条件下提高 Cologuard 检测的特异性。在 2019 年 ACG 年会上，公司公布了一项单盲 case-control 队列研究的数据，同时采用新的标志物和现有 Cologuard 产品检测标志物对 725 个粪便样本进行检测，包括 117 个 CRC 样本，120 个进展性腺瘤样本和 161 个非进展性腺瘤以及 327 个对照样本。结果表明新的检测标志物的敏感性和特异性都优于现有 Cologuard 使用的标志物。在该研究成果的基础上，公司启动了 BLUE-C 研究，旨在进一步研究这种新的多靶点粪便 DNA 检测技术的敏感性和特异性，从而推出 Cologuard 升级产品。若特异性有望进一步提升，Cologuard 或成为结直肠癌筛查的一线检测手段。

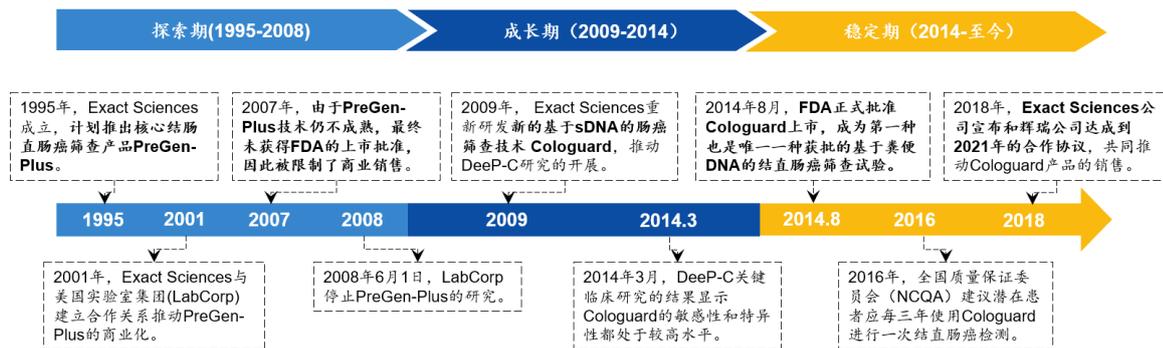
图 40：新标志物和 Cologuard 检测标志物检测性能对比



资料来源：ACG 2019 Annual Scientific Meeting, 国元证券研究所

注:Re-weighted AA sensitivity 是考虑了腺瘤大小后重加权的数据, 在前瞻性研究中, 进展性腺瘤的敏感性预计会更低一些

图 41：Exact Sciences 肠癌早筛产品研发大事记



资料来源：公开资料整理, 国元证券研究所

8.2.2 医保覆盖+政策鼓励双轮驱动 Cologuard 加速放量

Cologuard 已被纳入美国医保 Medicare, 超过 94% 的 Cologuard 订购者不需要自己负担检测费用。对于没有医保的纯自费患者来说, 进行这项检测的最高花费大约为 649 美元, 在结肠直肠癌检查项目中有很大的优势, 美国癌症协会建议 Cologuard 检查阴性人群保持每三年一次的检查频率。目前美国仅有 38% 的人群按指南定期接受结肠直肠癌早筛检查, 大部分结肠直肠癌患者确诊时已经是晚期, 导致结肠直肠癌成为美国致死率第二的癌症。Cologuard 对早期癌症和癌前病变检查准确性较高, 该产品的推广可以使高风险人群以较低的时间和经济成本进行高效检测, 有提高结肠直肠癌筛查率的潜力, 从而降低结肠直肠癌死亡率, 改善全人口健康状况。

公司持续推动市场推广、拓宽销售渠道, Cologuard 上市后销售势头迅猛。2018 年 8 月, 公司和 Pfizer 达成 3 年销售合作协议, 将 Cologuard 与辉瑞的销售经验和资

源相结合，通过渠道的扩张，将 Cologuard 快速广泛的触达到潜在用户，显著提高了产品的覆盖度和知名度。与此同时，辉瑞也尽力为筛选出来的癌症早筛患者，精准匹配其相关药物。双方互惠互利。Cologuard 自上市后检测量逐年加速增长，从 2015 年的 10.4 万例增加至 2019 年的 170 万例，年复合增速为 101.07%，销售额从 0.39 亿美元增长至 2019 年的 8.1 亿美元，截至 2019 年底，Cologuard 检测人次已达到 356 万例左右。全美国有约 19.7 万家医疗供应商订购过 Cologuard，占美国全部医疗机构的 25%。该产品在美国已有较好的认知度，同时公司还在继续加强品牌推广力度，未来市占率有望进一步提升。此外，FDA 在 2019 年 9 月批准将 Cologuard 的检测年龄下限从 50 岁降低至 45 岁，有利于进一步促进 Cologuard 的销售放量。

图 42: Cologuard 被纳入多个癌症筛查指南

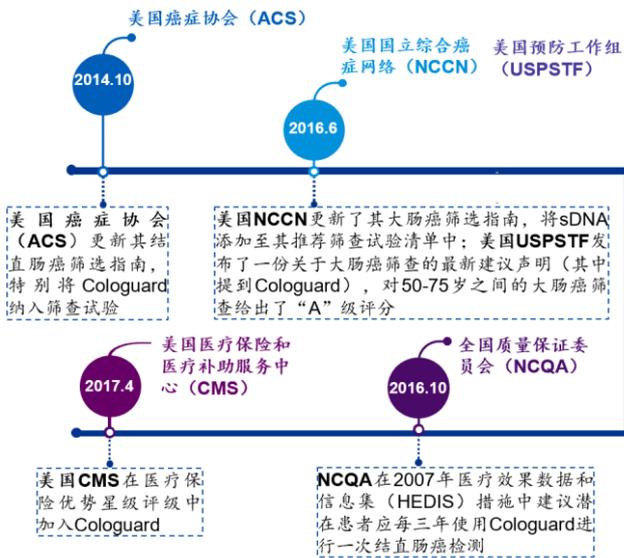
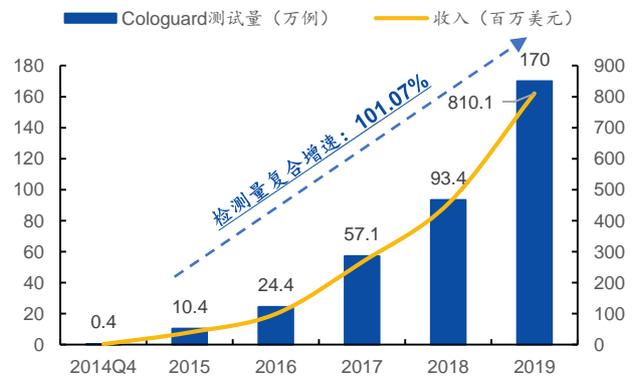


图 43: 公司 Cologuard 历年检测量和贡献收入



资料来源：公开资料整理，国元证券研究所

资料来源：公司历年财报，国元证券研究所

8.2.3 肝癌和泛癌种早筛研究

除结肠直肠癌外，公司也在开发针对肝癌和泛癌种早筛的液体活检早筛技术。

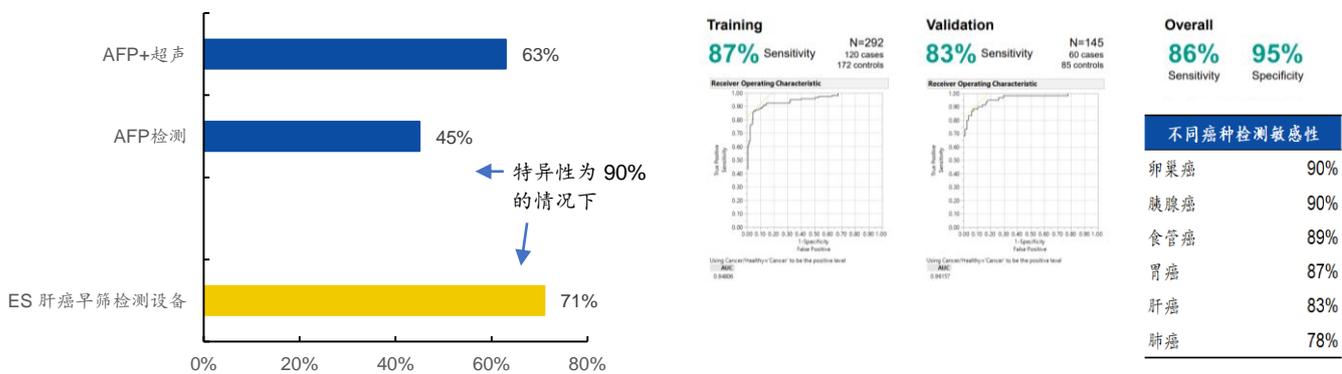
(1) 肝癌早筛

2019 年，公司在美国肝病研究协会 (AASLD) 年会上公布了肝癌早筛最新研究成果，在其开展的多中心、回顾性研究中，公司采用全基因组甲基化测序技术，评估了 443 名参与者（包括 135 名癌症患者）血液样本中的 4 种甲基化 DNA 和两种蛋白质生物标记物，数据显示敏感性和特异性分别为 80% 和 90%，在特异性为 90% 的情况下对早期肝癌的敏感性为 71%，而传统的甲胎蛋白检测在早期肝癌中仅达到 45% 的敏感性（特异性为 90%），即使结合超声检测也只能将敏感度提高至 63%。该研究数据显示，公司肝癌早筛产品检测性能优于传统的甲胎蛋白和超声手段。该产品 2019 年获得 FDA 授予的“突破性医疗器械”认定，公司也计划在 2020 年下半年推出该肝癌血液检测设备，同时生成真实世界的证据来支持将其纳入癌症筛查指南中。

(2) 泛癌种早筛

2020年9月，在投资银行 Cowen Inc 举办的 2020 年液体活检峰会上，公司公布了液体活检泛癌种早筛产品的最新研究成果。研究团队将 292 例患者的血液样本（120 例病例+172 例对照）作为训练集进行算法训练。数据显示，该方法可检测到 87% 的癌症，其中包含 5 种甲基化标志物和 3 种蛋白标志物。该产品可以检测食管癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌和胃癌 6 个癌种，初步结果显示整体检测敏感性为 86%，特异性为 95%。从癌种来看，肺癌检测敏感性最低（78%），卵巢癌、胰腺癌最高（90%）。公司已收集所有癌症阶段的 3500 多个确诊的癌症样本病例，并正在开发针对 12 种癌症的多癌筛选测试。

图 44：公司肝癌早筛和产品传统筛查手段检测性能对比 图 45：Exact Sciences 泛癌种早筛初步研究数据



资料来源：2019 AASLD，国元证券研究所

资料来源：公司官网，国元证券研究所

财务状况

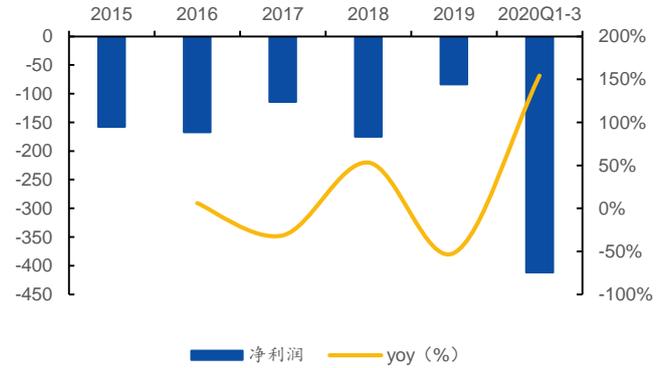
营收保持高速增长，受疫情影响较小。公司 2019 年实现营收为 8.76 亿美元（yoy+92.82%），2020 年 Q1-3 实现营收 10.25 亿美元（yoy+76.51%），仍维持高速增长。公司 Cologuard 自 2014 年底上市放量后，销售维持稳定高速增长，2018 年以前增速超过 100%，近两年增速趋于稳定，但仍维持在 60% 以上。和大多数基因检测公司一样，由于所处行业本身存在上游仪器商垄断、产品销售费用高昂、研发投入大等因素，公司持续亏损，2019 年公司净亏损 8399 万美元，2020 年 Q1-3 亏损 4.12 亿美元，主要由于从 Genomic Health 收购的新版 Oncotype DX 测试的无形资产减值为 2.1 亿美元，同时三费随收入规模扩大而扩大。

三费逐年下降至趋稳，毛利率逐渐上升至 75% 左右。2015 年以来，随着公司收入规模的不断提升，销售费用率和管理费用率呈下降趋势，2020Q1-Q3 管理费用率和销售费用率分别为 32.80% (-3.07pct) 和 41.28% (-4.41pct)，2018 年以来趋于稳定。公司毛利率逐年上升，2018 年至今维持在 75% 左右。

图 46: Exact Sciences 营收及增速 (百万美元、%) 图 47: Exact Sciences 净利润情况 (百万美元, %)

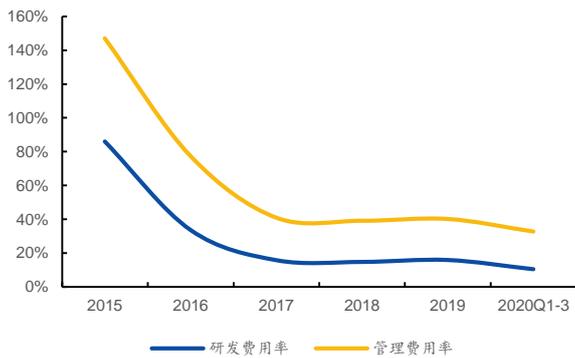


资料来源: Wind, 国元证券研究所



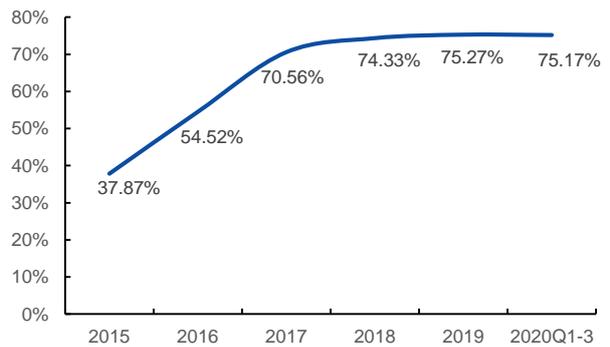
资料来源: Wind, 国元证券研究所

图 48: Exact Sciences 费用率情况 (%)



资料来源: Wind, 国元证券研究所

图 49: Exact Sciences 毛利率情况 (%)



资料来源: Wind, 国元证券研究所

8.3 Guardant Health: 液体活检领域领导者，聚焦结直肠癌早筛

Guardant Health 成立于 2011 年，2018 年在纳斯达克上市，是一家行业领先的液体活检企业，其研发的液体活检产品基本覆盖了包含癌症早筛、肿瘤精准治疗、复发监测在内的肿瘤全周期领域，主要覆盖癌种包括非小细胞肺癌和结直肠癌，也包括乳腺癌和卵巢癌。目前公司旗下共拥有 4 款液体活检产品，包括用于监测晚期癌症患者基因突变情况的 Guardant360(2020 年 8 月获 FDA 批准)和 GuardantOMNI(2018 年底被 FDA 授予“突破性医疗器械”认定)，旨在为早期癌症患者提供辅助/新辅助治疗建议及复发监测的 LUNAR-1(在研)以及结直肠癌早筛产品 LUNAR-2(在研)。根据公司年报显示，美国结直肠癌早筛潜在市场空间约 330 亿美元，3500 万结直肠癌高风险人群和 3000 万符合标准可筛查人群。

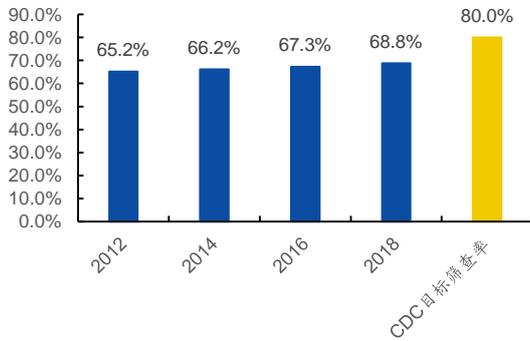
图 50: Guardant Health 四款液体活检产品的用途和潜在市场空间



资料来源: Guardant Health 2019 年年报, 国元证券研究所

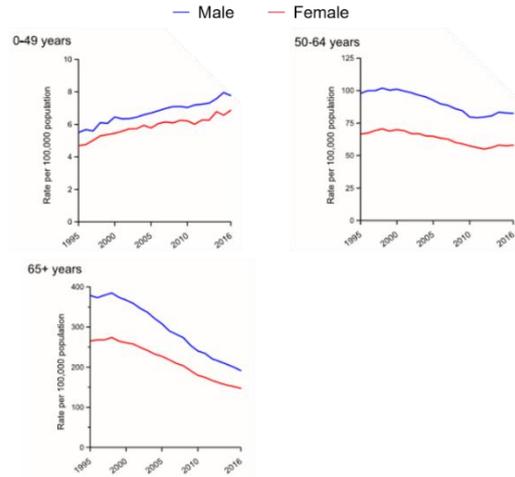
美国结直肠癌发病呈年轻化趋势，筛查率仍有提升空间。根据美国 CDC 于 2018 年开展的调查数据显示，在美国 50-75 岁人群中，结直肠癌筛查率从 2016 年的 67.4% 上升至 2018 年的 68.8%，但距离 CDC 设定的 80% 的筛查率目标还有一定差距，仍有较高的未竟需求。同时，调查数据显示在 50-75 岁的人群中，仍有 2170 万人从未进行过结直肠癌筛查。2018 年 5 月，美国癌症协会 (ACS) 更新了结直肠癌筛查指南建议，对于平均风险的人群，建议从 45 岁 (之前是 50 岁) 开始进行结直肠癌早筛，将推荐进行结直肠癌筛查的年龄从 50 岁提前至 45 岁，主要是由于过去 40 年间美国 20-49 岁人群结直肠癌发病率明显上升而 50 岁以上人群发病率逐渐下降的趋势，结直肠癌筛查需求更为迫切。

图 51: 美国结直肠癌筛查率变化趋势 (%)



资料来源: CDC, 国元证券研究所

图 52: 美国 1995-2016 年不同年龄段 CRC 发病率变化趋势



资料来源: 《Colorectal Cancer Statistics, 2020》, 国元证券研究所

LUNAR-2 对结直肠癌检敏感性和特异性分别为 90.3%和 96.6%。公司在 2020 年 AACR 会议上公布了 LUNAR-2 的一项回顾性研究最新数据, 该研究纳入 113 例刚确诊的结直肠癌患者和 88 例肠镜检查后为阴性的受试者, 检测了血液中 cfDNA 基因突变、片段组和甲基化三种不同的信号, 数据表明 LUNAR-2 对于早期结直肠癌早筛的敏感性和特异性分别为 90.3%和 96.6%, 其中对于 74 例结直肠镜为阴性人群的检测结果显示, 在不影响敏感性的前提下, 特异性可以提高至 99%。在检测数据上, LUNAR-2 可以和美国首个获批的结直肠早筛产品 Cologuard 相媲美, 后者对于结直肠癌分期的敏感性为 92-94%, 对肠镜检查结果为阴性的患者的特异性为 90%。

2019 年, 公司启动了大规模前瞻性、多中心的注册临床试验-ECLIPSE Trial, 计划入组约 1 万名拥有“平均结直肠癌风险”、年龄在 45-84 岁的受试者, 将于 2021 年登记完成, 通过比较“金标准”肠镜和 LUNAR-2 液体活检的检测结果, 从而评价 LUNAR-2 对于中等风险人群进行结直肠癌筛查的敏感性和特异性。此外, ECLIPSE 的研究成果也将支持 LUNAR-2 的 FDA 上市申请以及 CMS 将其纳入医保支付范畴。

图 53: Guardant Health 的 ELIPSE 临床试验

图 54: LUNAR-2 最新研究成果

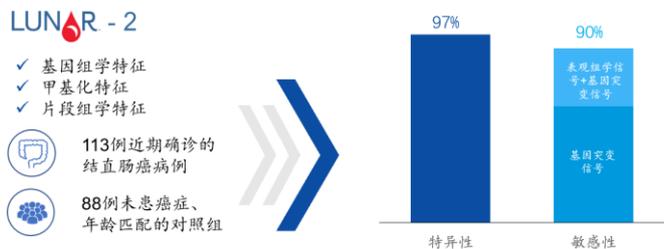
ELIPSE: 启动入组约10000例的CRC早筛研究



资料来源: Guardant Health, 国元证券研究所

LUNAR-2在结直肠癌检测上体现出很高的敏感性

表观基因组学特征提高了检测敏感性



资料来源: Guardant Health, 国元证券研究所

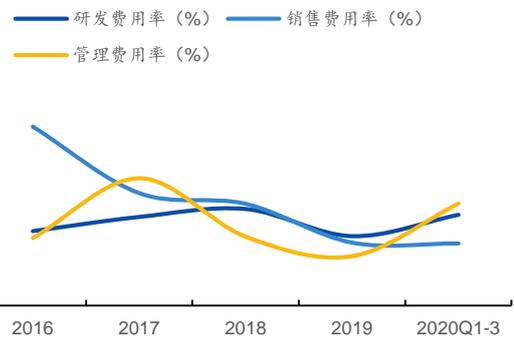
业绩维持高速稳定增长，毛利率约70%。公司营收从2016年的0.25亿美元增长至2019年的2.14亿美元，CAGR达到104.1%，维持高速稳定增长。受疫情影响，2020前三季度营收为2.08亿美元（yoy+37.6%），增速有所放缓。2020前三季度毛利率为69.23%（yoy+1.5pct），主要系临床检测产品的销量和价格的同步提升。由于公司仍处于发展早期阶段，费用率维持在较高水平，2020前三季度研发费用率为52.6%（yoy+12.7pct），主要源于研发人员数量增加、肠癌早筛ECLIPSE的临床研究费用、向FDA递交Guardant360的申请费用等，管理费用率为59.2%（yoy+31.1pct），主要系公司前三季度共向管理层发行约6800万美金的股权激励费用以及人员的增加。

图 55: Guardant Health 营收和归母净利润及增速情况

图 56: Guardant Health 费用率情况



资料来源: Wind, 国元证券研究所



资料来源: Wind, 国元证券研究所

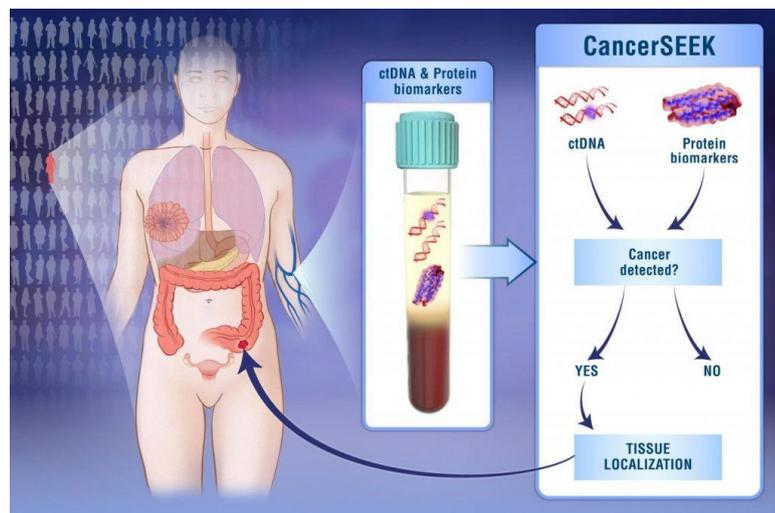
8.4 Thrive Earlier Detection-结合 ctDNA 突变和蛋白质标志物的泛癌种早筛企业

Thrive Earlier Detection 是一家专注于泛癌种早筛的企业，成立于 2019 年 5 月，其“拳头”产品 **CancerSEEK** 在 Johns Hopkins 已研发多年，综合 **ctDNA 突变和血液蛋白标志物** 两种标志物，已经获得 FDA 授予的“**突破性医疗器械**”认定，用于发现与**卵巢癌和胰腺癌**相关的基因突变和蛋白生物标志物。2020 年 7 月，公司完成 **2.57 亿美元的 B 轮融资**，将用于资助公司开展相关必要研究以**推进 CancerSEEK 申请 FDA 的批准**。公司计划将 CancerSEEK 推广到常规医疗护理中，在癌症早期阶段检出癌症进而更有效地治疗或治愈癌症。2020 年 10 月，公司被 Exact Science 以 21.5 亿美元收购。

1) CancerSEEK: 可以筛查 8 种早期癌症

CancerSEEK 是一款可以在癌症早期检测多种癌症类型的液体活检产品，可以同时评估 **8 种早期癌症 ctDNA 基因突变和血浆中相关蛋白标志物水平**，包括**卵巢癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、食管癌、结直肠癌、肺癌和乳腺癌**，合计占 2017 年美国癌症死亡人数的 **60%** (36 万人)，其中**卵巢癌、肝癌、胃癌、胰腺癌和食管癌**等 5 种癌症尚无推荐的早筛手段。检测的 **8 种蛋白标志物**分别是**抗癌原-125/糖链抗原-125**（存在于卵巢肿瘤上皮细胞内），**癌胚抗原 (CEA)**，一种广谱肿瘤标志物），**CA19-9**（可能与消化道恶性肿瘤、胰腺癌相关），**催乳素 (PRL)**，**肝细胞生长因子 (HGF)**，**骨桥蛋白 (OPN)**，可能与肝癌、结直肠癌等相关），**髓过氧化物酶 (MPO)**，**金属蛋白酶组织抑制剂 1 (TIMP-1)**。

图 57: 公司核心产品 CancerSEEK



资料来源:《Science》，国元证券研究所

回顾性研究:

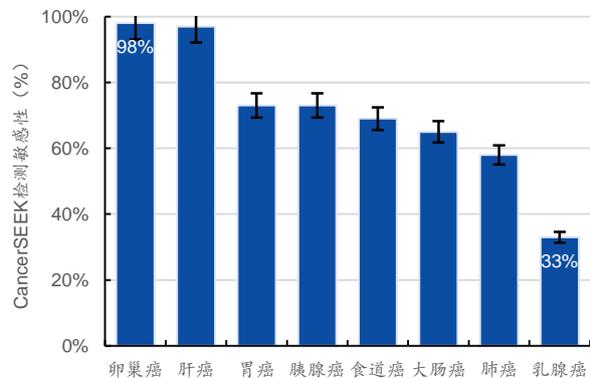
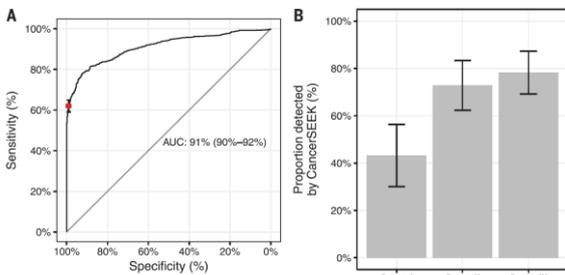
CancerSEEK 能以超过 99% 的特异性和 70% 的敏感性对 8 种癌症类型进行早期诊断。2018 年 2 月，来自约翰霍普金斯大学 (JHU) 的研究人员在《Sciences》发表

了关于 CancerSEEK 的一项回顾性研究成果，该研究入组了 1817 名受试者（包括 1005 名 8 种癌症 I-III 期的确诊患者和 812 名没有癌症病史的健康者），单次检测了血液中的 16 个基因和 8 个蛋白标志物。主要研究结论如下：

- **敏感性：CancerSEEK 对 8 种癌症的检测敏感性为 33%-98%（中位敏感性为 70%），其中对于 5 种目前没有针对平均风险人群的筛查手段的癌症类型（卵巢癌、肝癌、胃癌、胰腺癌和食管癌）的检测敏感性为 69%-98%。**从癌症分期来看，II 期的中位敏感性为 73%，III 期的敏感性为 78%，I 期的敏感性为 43%；其中 I 期检测敏感性最高的癌种是肝癌（100%），最低的是食管癌（20%）。
- **特异性：CancerSEEK 的特异性>99%，**这意味着健康人群中出现假阳性的可能性非常低，健康对照组的 812 名健康患者中只有 7 例假阳性。

图 58: CancerSEEK 的特异性和不同癌症阶段的灵敏性

图 59: CancerSEEK 在不同癌种中的检测敏感性

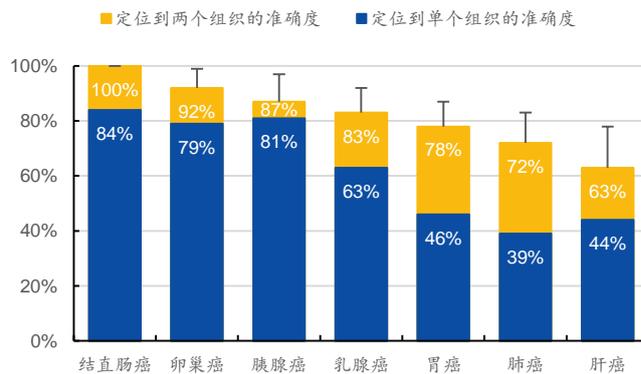


资料来源：《Science》，国元证券研究所

资料来源：《Science》，国元证券研究所

- **组织溯源：组织定位的信息主要来自蛋白标志物，结果显示 CancerSEEK 在 83% 的患者中可以将肿瘤定位到 2 个部位，在 63% 的患者中可以将肿瘤定位到 1 个部位。**此外，不同癌种的定位精度也不同，最高的是结直肠癌，最低的是肺癌。

图 60: 对 CancerSEEK 检测阳性的患者进行癌症组织溯源



资料来源：《Science》，国元证券研究所

为了进一步研究 CancerSEEK 的临床效用，公司启动了首个前瞻性和干预性的无症状人群多癌种早筛实验-“DETECT-A”，来为 CancerSEEK 的临床应用提供更多的证据支持，以推进其获得 FDA 的批准上市。

2) “DETECT-A”：首个在真实世界中的前瞻性+干预性泛癌种早筛实验

公司在 2020 AACR 年会上公布了“**Detect-A**”前瞻性研究的中期分析数据。该研究入组了超过 1 万名 65-75 岁没有患癌历史的健康女性，开展了 10 种不同类型癌症（其中 7 种目前尚无筛查手段）的广泛筛查，所有入组者进行两次血液检查，检查内容包含 16 个常见突变基因及 9 个血清肿瘤标志物，CancerSEEK 检测出的阳性患者都会用 PET-CT 技术进行验证。主要的数据如下：

(1) **敏感性**：血液检测在所有癌症中的敏感性为 **27.1%**，在没有筛查手段的 7 种癌症中敏感性为 **31.1%**，血液检查结合标准筛查的综合敏感性为 **52.1%**，说明泛癌种血液检测不仅能够带来重大的额外收益，而且是标准筛查的补充手段；

(2) **特异性**：仅使用血液检测进行筛查的特异性为 **98.9%**，与影像学手段结合使用的特异性为 **99.6%**；

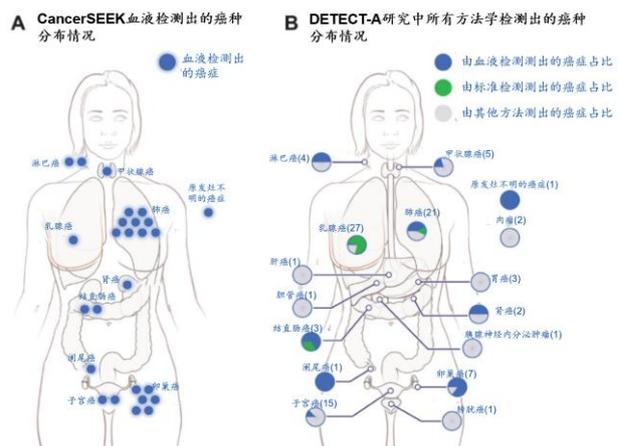
(3) **PPV（阳性预测值）**：CancerSEEK 血液检测的 PPV 为 19.4%，结合影像学检查的 PPV 为 **40.6%**，高于现有单癌症筛查的 PPV。

研究数据表明微创的血液检测（ctDNA+蛋白质）对于多癌种的早筛是可行的，有助于早期发现并治愈患者，可以安全地纳入常规临床护理筛查中；同时，CancerSEEK 血液检测结合 PET-CT 方案，可以将常规筛查手段检出的癌症数量增加一倍以上，有望作为传统早筛手段的有力补充。

图 61：DETECT-A 研究中不同检测维度的性能比较

	血检	血检+诊断性PET-CT	血检+影像学
阳性预测值（PPV）	19.4%(26/134)	28.3%(15/53)	40.6%(26/64)
特异性(%)	98.90%	99.60%	99.60%
敏感性(%)	27.1%(26/96)	15.6%(15/96)	27.1%(26/96)

图 62：DETECT-A 研究中检测出的癌种分布情况



资料来源：《Science》，国元证券研究所

资料来源：《Science》，国元证券研究所

8.5 Freenome: 多组学 AI 检测平台用于肠癌早筛

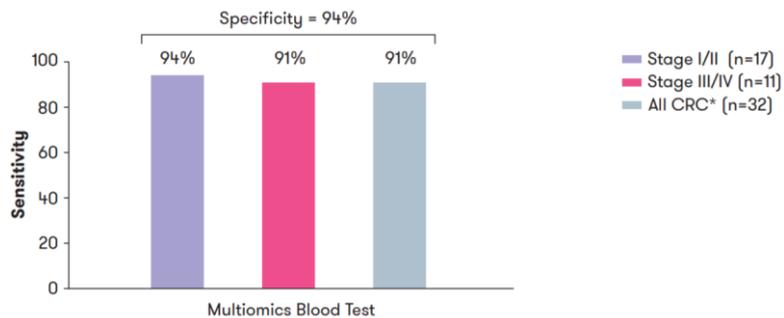
Freenome 成立于 2015 年，是一家致力于结直肠癌液体活检早筛的公司，2020 年 8 月完成 2.7 亿美元的 C 轮融资。公司建立的多组学平台融合了肿瘤信号和非肿瘤信号，将 cfDNA 基因组测序、表观遗传学标志物（甲基化）和蛋白质标志物与先进的分子生物学和机器学习技术集成在一起，同时还结合了肿瘤和免疫来源特征的多维视图，从而实现精准的癌症早期筛查。

公司在 2020 年 ASCO 会议上披露了一项结直肠癌早筛的前瞻性、多中心临床研究数据，基于多组学平台对 32 名 CRC 患者和 539 名肠镜确诊为阴性的受试者进行肠癌筛查：

- (1) 敏感性和特异性分别为 91% 和 94%，其中早期（I/II 期）检测的敏感性更高（94%）。
- (2) 敏感性高于传统 FIT 检测：在该研究中，52% 的受试者同时进行粪便免疫化学检测（FIT），结果显示在特异性为 96% 的情况下，公司的多组学血液检测对结直肠癌的敏感性明显高于 FIT（100 vs 67%）。

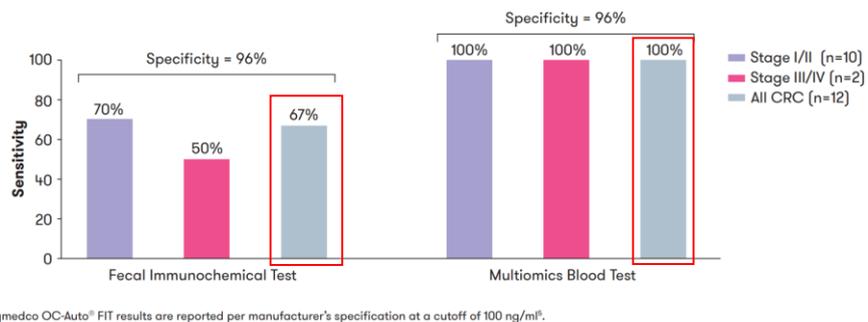
公司于 2020 年 5 月启动一项超万人队列的前瞻性、观察性、注册性临床研究-**PREEMPT CRC**，预计纳入 14000 名年龄在 45-85 岁之间、即将接受肠镜检查的受试者，预计 2021 年 7 月完成全部研究。

图 63: Freenome 多组学平台对于结直肠癌早期检测的敏感性高于晚期



资料来源：2020 ASCO，国元证券研究所

图 64: Freenome 多组学血液检测敏感性高于传统 FIT 检测



资料来源：2020 ASCO，国元证券研究所

9. 风险提示

研发不及预期；市场竞争风险；销售不及预期；疫情恢复不及预期；行业政策变动风险。

投资评级说明

(1) 公司评级定义		(2) 行业评级定义	
买入	预计未来 6 个月内，股价涨跌幅优于上证指数 20% 以上	推荐	预计未来 6 个月内，行业指数表现优于市场指数 10% 以上
增持	预计未来 6 个月内，股价涨跌幅优于上证指数 5-20% 之间	中性	预计未来 6 个月内，行业指数表现介于市场指数±10% 之间
持有	预计未来 6 个月内，股价涨跌幅介于上证指数±5% 之间	回避	预计未来 6 个月内，行业指数表现劣于市场指数 10% 以上
卖出	预计未来 6 个月内，股价涨跌幅劣于上证指数 5% 以上		

分析师声明

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本人承诺报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业操守和专业能力，本报告清晰准确地反映了本人的研究观点并通过合理判断得出结论，结论不受任何第三方的授意、影响。

证券投资咨询业务的说明

根据中国证监会颁发的《经营证券业务许可证》(Z23834000),国元证券股份有限公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询业务是指取得监管部门颁发的相关资格的机构及其咨询人员为证券投资者或客户提供证券投资的相关信息、分析、预测或建议，并直接或间接收取服务费用的活动。证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。

一般性声明

本报告仅供国元证券股份有限公司（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。若国元证券以外的金融机构或任何第三方机构发送本报告，则由该金融机构或第三方机构独自为此发送行为负责。本报告不构成国元证券向发送本报告的金融机构或第三方机构之客户提供的投资建议，国元证券及其员工亦不为上述金融机构或第三方机构之客户因使用本报告或报告载述的内容引起的直接或间接损失承担任何责任。本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的信息、资料、分析工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的投资建议或要约邀请。本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。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。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。在法律许可的情况下，本公司及其所属关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取投资银行业务服务或其他服务。

免责声明

本报告是为特定客户和其他专业人士提供的参考资料。文中所有内容均代表个人观点。本公司力求报告内容的准确可靠，但并不对报告内容及所引用资料的准确性和完整性作出任何承诺和保证。本公司不会承担因使用本报告而产生的法律责任。本报告版权归国元证券所有，未经授权不得复印、转发或向特定读者群以外的人士传阅，如需引用或转载本报告，务必与本公司研究中心联系。网址：

www.gyzq.com.cn

国元证券研究中心

合肥	上海
地址：安徽省合肥市梅山路 18 号安徽国际金融中心 A 座国元证券	地址：上海市浦东新区民生路 1199 号证大五道口广场 16 楼国元证券
邮编：230000	邮编：200135
传真：(0551) 62207952	传真：(021) 68869125
	电话：(021) 51097188