

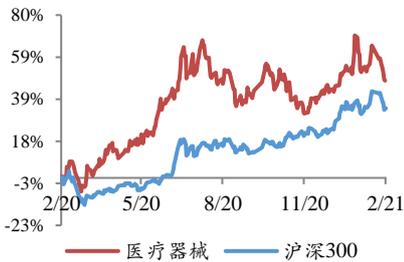
技术推广双轮驱动，肿瘤早筛驶入发展快车道

行业评级：增持

报告日期：2021-02-26

主要观点：

行业指数与沪深300走势比较



分析师：李华云

执业证书号：S0010520110001

邮箱：lihy@hazq.com

联系人：黎一江

执业证书号：S0010120110007

邮箱：lijj@hazq.com

● 肿瘤早筛：恶性肿瘤早诊早治的有效方法。

恶性肿瘤具有高发病率以及高死亡率，已成为全球民众生命健康的最大威胁之一，但其并非没有对策。普通无症状人群及癌症高危人群只要能够在癌症早期甚至癌前病变时期检测出癌症并及早治疗，将会大大提高癌症患者五年生存率，同时减少相关治疗费用。

● 肿瘤早筛技术更新迭代，液体活检成新宠。

液体活检提供了一种新的肿瘤早筛技术，取样方便快捷、安全无创且易于大规模应用，与传统肿瘤早筛技术相比，更适于在大规模人群中进行早期筛查。目前，市面上的肿瘤早筛服务和产品绝大部分基于液体活检技术，将有望改变癌症诊治现状，极大地提高人类解决癌症的能力。

● 高研发投入、销售费用和资本流入，造就千亿肿瘤早筛行业。

高研发投入、销售费用及大量资本流入构成了肿瘤早筛的显著特征。我国基于液体活检的肿瘤早筛市场发展虽仍处于早期，但随着技术的不断突破和国家政策的大力支持，预计2030年市场规模有望超千亿。

● 各肿瘤早筛布局企业同台竞技，各有优势先发者胜。

肿瘤早筛布局企业或通过更优异的性能数据和更丰富的推广渠道进行差异化竞争；或在产品注册证上强调先发优势。在激烈竞争下，天然形成了优胜劣汰的市场环境，马太效应愈加明显，拥有独家核心技术及丰富渠道的企业得以留在市场上，肿瘤早筛行业进入良性发展的高速车道。

● 投资建议

综合各公司肿瘤早筛业务布局及项目推进情况，建议关注贝瑞基因、燃石医学、泛生子、诺辉健康。

● 风险提示

政策环境风险；市场竞争风险；产品与服务研发、推广不及预期风险。

相关报告

正文目录

1 恶性肿瘤与肿瘤早筛	6
1.1 恶性肿瘤——全球民众生命健康的主要威胁	6
1.1.1 肿瘤的定义及其分类	6
1.1.2 肿瘤具有高发病率和高死亡率	6
1.2 不同癌症类型特点——知己知彼，对症下药	8
1.2.1 乳腺癌	8
1.2.2 肺癌	9
1.2.3 结直肠癌	9
1.2.4 肝癌	10
1.2.5 胃癌	10
1.2.6 宫颈癌	10
1.3 肿瘤早筛——恶性肿瘤对策出现，早诊早治的有效方法	11
2 肿瘤早筛更新迭代，液体活检技术成新宠	13
2.1 传统肿瘤早筛技术——已被广泛应用但仍有改进空间	13
2.1.1 医学影像学检查法	13
2.1.2 血清肿瘤标志物检测法	14
2.1.3 组织活检法	15
2.2 液体活检——独具优势的新兴技术，便于大规模筛查应用	16
2.2.1 液体活检技术相关评价指标	16
2.2.2 液体活检分析物选择	16
2.2.3 液体活检检测标记	18
2.2.4 液体活检标志物检测方法	19
2.2.5 液体活检技术在肿瘤早筛中的应用方式	19
2.3 传统早筛技术与液体活检对比——新旧碰撞，取长补短	20
3 技术推广双驱动，肿瘤早筛化身资本吸金石	21
3.1 基于液体活检的肿瘤早筛市场，造就超千亿市场规模	21
3.2 国家政策利好，肿瘤早筛市场备受关注	22
3.3 产业链条完整，配合有序又互相渗透	22
3.4 大量竞争者涌入，肿瘤早筛市场竞争激烈	23
3.5 高研发费用、销售费用及资本流入，树立行业壁垒	24
3.5.1 技术驱动——高研发投入	24
3.5.2 推广为先——高销售费用	25
3.5.3 备受资本市场青睐——高资本流入	25
4 肿瘤早筛产品陆续推出，抢夺市场先机	26
4.1 LDT+IVD——基于液体活检的肿瘤早筛产品落地模式	26
4.2 同类产品竞争激烈，细节决定赢家	27
5 公司对比分析——各有优势，先发者胜	30
5.1 燃石医学：肿瘤 NGS 检测第一股	30

5.1.1 肿瘤早筛业务布局.....	30
5.1.3 公司肿瘤早筛业务亮点.....	32
5.2 泛生子：肝癌早筛产品或 FDA 突破性医疗器械认证.....	32
5.2.1 肿瘤早筛业务布局.....	32
5.2.2 商业推广及销售渠道.....	35
5.2.3 公司肿瘤早筛业务亮点.....	36
5.3 贝瑞基因：肝癌早筛产品莱思宁发布.....	37
5.3.1 肿瘤早筛业务布局.....	37
5.3.2 专有技术——cSMART.....	37
5.3.3 公司肿瘤早筛业务亮点.....	39
5.4 诺辉健康：肠癌早筛产品常卫清获证.....	39
5.4.1 肿瘤早筛产品布局情况.....	39
5.4.2 商业化推广渠道.....	42
5.4.3 公司肿瘤早筛业务亮点.....	43
5.5 鸚远基因：发展迅速的肿瘤早筛成长性公司.....	43
5.5.1 肿瘤早筛产品布局.....	43
5.5.2 专有技术——PanSeer®.....	45
5.5.3 公司亮点.....	45
5.6 EXACT SCIENCES：结直肠癌筛查产品先行者.....	46
5.6.1 肿瘤早筛业务布局.....	46
5.6.2 公司肿瘤早筛业务亮点.....	47
5.7 GRAIL：泛癌种早筛产品性能表现优异.....	48
5.7.1 肿瘤早筛业务布局.....	48
5.7.2 商业化推广路径.....	51
5.7.3 公司肿瘤早筛业务亮点.....	51
6 行业问题及未来展望.....	51
7 投资建议.....	54
风险提示.....	55

图表目录

图表 1 良性肿瘤和恶性肿瘤的主要区别	6
图表 2 中国因恶性肿瘤死亡的人数占总死亡人数比重	7
图表 3 中国恶性肿瘤粗死亡率位次	7
图表 4 2020 年全球新发病例数	7
图表 5 2020 年全球新发病例数排名前十国家（万例）	7
图表 6 2020 年全球死亡例数	8
图表 7 2020 年全球死亡病例数排名前十国家（万例）	8
图表 8 TNM 癌症分期系统	11
图表 9 中国结直肠癌胃癌宫颈癌患者不同阶段五年生存率	12
图表 10 2019 中国按阶段划分的结直肠癌治疗成本（单位：万元）	12
图表 11 肿瘤早筛、辅助诊断、诊断测试对比	12
图表 12 主要医学影像学检查仪器	13
图表 13 影像组学流程	13
图表 14 主要肿瘤标志物及相关应用	14
图表 15 组织活检样本的组织病理学特征可在液体活检样本中重现	15
图表 16 液体活检技术相关评价指标	16
图表 17 液体活检主要分析物对比	17
图表 18 液体活检检测标记对比	18
图表 19 液体活检主要测序方法对比	19
图表 20 液体活检早期发现癌症策略（以胰腺癌为例）	20
图表 21 四种肿瘤检测技术对比	20
图表 22 2030 年肿瘤早筛市场规模预测	21
图表 23 肿瘤早筛相关政策	22
图表 24 肿瘤早筛上中下游主要企业	23
图表 25 主要肿瘤早筛企业研发费用（单位：亿元）	24
图表 26 主要肿瘤早筛企业研发费用占收入比例	24
图表 27 主要肿瘤早筛企业销售费用（单位：亿元）	25
图表 28 主要肿瘤早筛企业销售费用占收入比例	25
图表 29 2020 年肿瘤早筛市场融资情况	25
图表 30 IVD 模式与 LDT 模式比较	27
图表 31 主要的肝癌及结直肠癌早筛产品	27
图表 32 主要泛癌种早筛产品	28
图表 33 6 癌种早筛灵敏度情况	31
图表 34 BRELSA™技术与市售试剂盒循环 DNA 回收率比较	31
图表 35 结合了 BRELSA™和 BRMERMAID™的早期癌症检测工作流程	32
图表 36 甘预（HCCSCREEN™）宣传产品图	33
图表 37 不同测序技术的比较	34
图表 38 泛生子后续产品布局计划	35
图表 39 泛生子与正大天晴签约仪式现场图	36
图表 40 cSMART 技术原理图	38
图表 41 诺辉健康产品设计图	39

图表 42 常卫清测试技术图解.....	40
图表 43 常卫清 IVD 注册时间表.....	40
图表 44 诺辉健康产品研发管线.....	42
图表 45 图表 诺辉健康销售及分销网络.....	43
图表 46 常乐思针对不同部位不同大小的腺瘤/肠癌或不同年龄阶段、性别受检者的检出率数据.....	44
图表 47 鵬远基因泛癌种早筛测试性能.....	45
图表 48 EXACT SCIENCE 后续产品布局.....	47
图表 49 不同方法测定的 LOD 值比较.....	49
图表 50 PPV 与现有的 USPSTF 推荐的筛查比较.....	49
图表 51 图表 GALLERI 在 CCGA-2 研究中的性能数据.....	50
图表 52 2010-2014 年不同国家主要癌症类型五年生存率.....	52
图表 53 液体活检在精密肿瘤学中的挑战.....	53
图表 54 肿瘤早筛入医保的相关提案.....	54
图表 55 相关公司 2020Q1-Q3 财务指标概览.....	55

1 恶性肿瘤与肿瘤早筛

1.1 恶性肿瘤——全球民众生命健康的主要威胁

1.1.1 肿瘤的定义及其分类

肿瘤是一种人类自身细胞的异常增生引发的疾病，是机体在各种内外因素作用下，局部组织的某一个细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控，导致其克隆性异常增生而形成的异常病变，医学界一般将肿瘤分为良性和恶性两大类。

良性肿瘤是指无浸润和转移能力的肿瘤，绝大多数不会恶变，很少复发，生长缓慢，形态上相对接近于正常细胞和组织；恶性肿瘤通常被称为癌症，其侵袭性生长，生长迅速且易发生转移，治疗后易复发。但严格地讲，癌是指起源于上皮组织的一类恶性肿瘤，如肝癌、乳腺癌等，约占恶性肿瘤的 90%；另外 10%起源于骨、肌肉、血管等间叶(非上皮)组织，统称为肉瘤。

图表 1 良性肿瘤和恶性肿瘤的主要区别

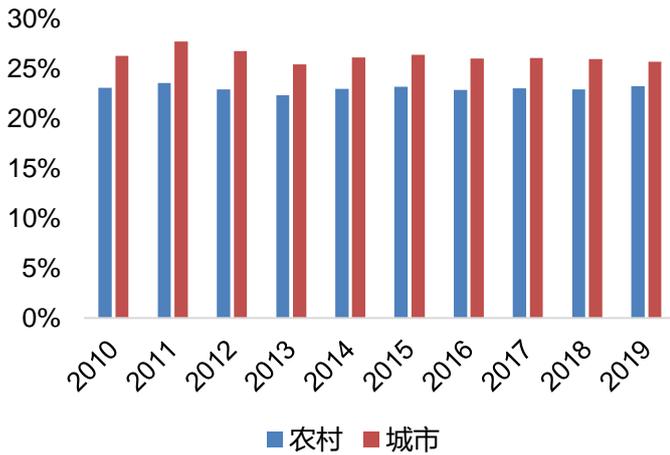
良性肿瘤	恶性肿瘤
生长缓慢	生长迅速
有包膜，膨胀性生长，摸之有滑动	侵袭性生长，与周围组织粘连，摸之不能移动
边界清楚	边界不清
不转移，预后一般良好	易发生转移，治疗后易复发
有局部压迫症状，一般无全身症状	早期即可能有低热、食欲差、体重下降、晚期可出现严重消瘦、贫血、发热等
通常不会引起患者死亡	如不及时治疗，常导致死亡

资料来源：华安证券研究所整理

1.1.2 肿瘤具有高发病率高死亡率

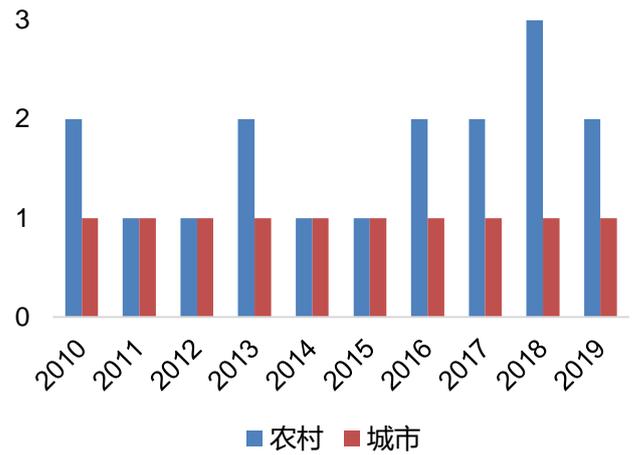
癌症，即恶性肿瘤一直是全球人类死亡的主要原因，谈“癌”色变由此而来。根据世界卫生组织（WHO）2015 年的估计，在 172 个国家中的 91 个国家，癌症是 70 岁之前的第一或第二大死因，在另外 22 个国家中，癌症在死因中排名第三或第四。在中国人死亡原因排名中，恶性肿瘤一直占据前列。根据国家统计局数据，近十年我国恶性肿瘤死亡人数占总死亡人数比例为 20~30%，农村人口中恶性肿瘤死亡率稳居前三，城市人口恶性肿瘤死亡率排名所有死因之首。

图表 2 中国因恶性肿瘤死亡的人数占总死亡人数比重



资料来源：国家统计局，华安证券研究所

图表 3 中国恶性肿瘤粗死亡率位次



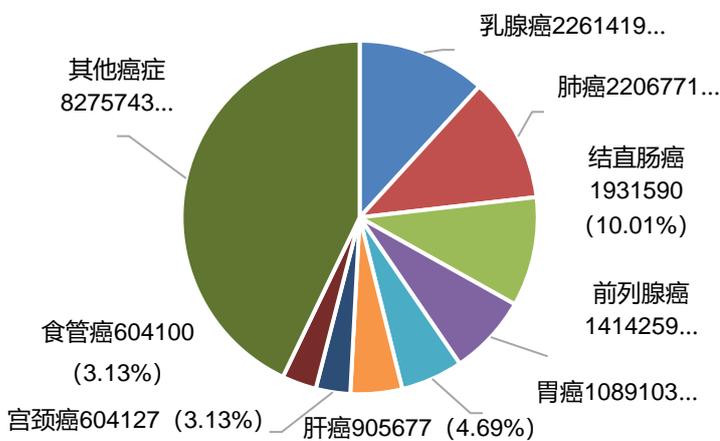
资料来源：国家统计局，华安证券研究所

恶性肿瘤之所以成为全球人类死亡的主要杀手，主要是因为其具有高发病率和高死亡率两大特点。

发病率指在特定期限和地理区域内新发生的病例数，通常以每年新发病例的绝对数目或每年每十万人中发病人数这一比例表示。随着社会经济高速发展，现代人生活压力变大，患癌人群日益庞大，肿瘤发病率居高不下。2018年，全球新发癌症病例1810万。而根据国际癌症机构 International Agency for Research on Cancer (IARC) 最新癌症数据库 GLOBOCAN 2020，2020年预计全球有1930万新发病例，全世界每五个人中就有一人在其一生中患上癌症。IRAC 预计，2040年时全世界将有2840万新发癌症病例，较2020年的1930万增加47%。

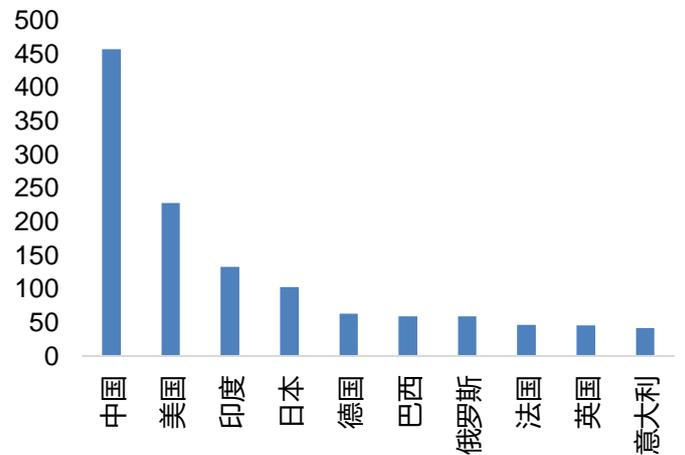
从不同地区的癌症新发统计数据看，中国是全球范围内新发病例数最高的国家，2020年新发癌症病例456.87万，是排名第二的美国新发病例数的两倍，约占全球新发病例数的1/4。

图表 4 2020 年全球新发病例数



资料来源：GLOBOCAN 2020，华安证券研究所

图表 5 2020 年全球新发病例数排名前十国家 (万例)



资料来源：GLOBOCAN 2020，华安证券研究所

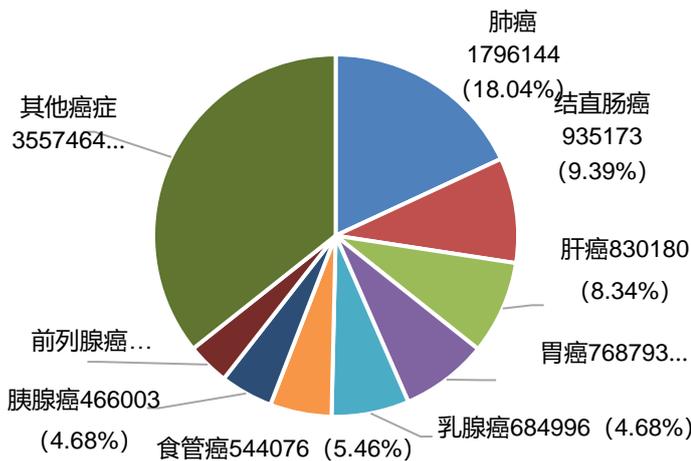
综合来看，引起肿瘤高发病率的因素主要可分为先天遗传因素和后天环境因素。根

据中国抗癌协会，真正的遗传性癌症很少，仅占全部恶性肿瘤的1%~5%，环境因素和生活方式造成的癌症占了大多数。由于生活压力过大导致的作息不规律、缺乏体育运动以及长期吸烟、过度饮酒等不健康生活方式，均大大提高了肿瘤发病率。

死亡率是指在特定地区和时期内的死亡病例数，通常以每年每十万人中的死亡人数表示。根据 GLOBOCAN 2020，2020 年全球癌症死亡人数为 1000 万，这意味着每 8 个男人和 11 个女人中就分别有一人死于癌症。而 2018 年时，这一数字为 960 万。

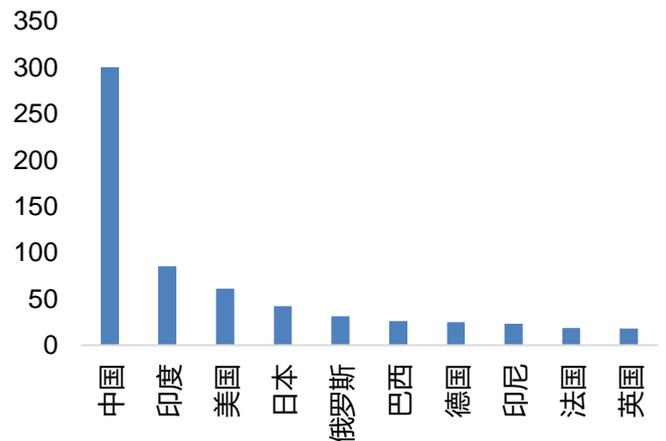
从不同地区的癌症死亡病例统计数据看，中国是全球范围内癌症死亡病例数最高的国家，2020 年癌症死亡病例 300.29 万，约为排名第二的印度死亡病例数的四倍，约占全球死亡病例数的 1/3。

图表 6 2020 年全球死亡例数



资料来源：GLOBOCAN 2020，华安证券研究所

图表 7 2020 年全球死亡病例数排名前十国家（万例）



资料来源：GLOBOCAN 2020，华安证券研究所

多年来肿瘤死亡率居高不下的主要原因是大部分肿瘤患者检出时肿瘤已处于中晚期，此时已在体内远端转移或带来并发症，患者的五年生存率将大幅下降。通过肿瘤早筛技术从早期便检测出癌症并提前治疗是降低死亡率的有效手段。

1.2 不同癌症类型特点——知己知彼，对症下药

按照癌症的起源不同，主要有肝癌、肺癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、宫颈癌等常见癌症类型。

1.2.1 乳腺癌

乳腺癌是原发于乳房的恶性肿瘤，是当今女性最常见的恶性肿瘤。其症状主要有出现乳腺肿块、乳头溢液、皮肤改变、乳头乳晕异常、腋窝淋巴结肿大等。

乳腺癌是中国女性发病率最高的恶性肿瘤。根据 GLOBOCAN 2020 数据，乳腺癌已经超过肺癌成为全世界发病率最高的癌症，2020 年全球新发乳腺癌 226.14 万例，占总发病例的 11.7%。同时，乳腺癌是全球第五大癌症死亡原因，2020 年全球乳腺癌死亡病例 68.5 万例，占总癌症死亡人数的 6.9%。乳腺癌高发于女性。根据 IRAC，在女性中乳腺癌占四分之一的癌症病例和六分之一的癌症死亡病例，在世界大多数国家（分别在 159 个和 110 个国家）中，乳腺癌的发病率和死亡率居首位。

乳腺癌常结合患者的临床表现，通过乳腺触诊、影像学检查、组织病理学等进行诊断。乳腺的影像学诊断又包括乳腺钼靶 X 射线检查 (Mammary gland molybdenum

target)、乳腺超声检查、乳腺磁共振成像(MRI)、正电子发射计算机断层成像(PET-CT)等。乳腺癌属于疗效最好的实体肿瘤之一,其治疗效果与病期密切相关,早期乳腺癌的特点是治愈率高,无论是保乳率、保腋窝率,还是长期生存率都非常高,且部分早期乳腺癌还可以免于化疗。但遗憾的是,大部分乳腺癌检出时处于中晚期,治愈率大大下降。因此国家卫健委一般建议妇女从40岁开始参加机会性筛查,对于乳腺癌高危人群可将筛查起始年龄提前到40岁以前。

1.2.2 肺癌

肺癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,曾长期在不同癌症类型的发病率和死亡率中位居榜首。肺癌通常分为小细胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC)及非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)两大类,其中小细胞肺癌约占全部肺癌的15%-20%,非小细胞肺癌占全部肺癌的80%—85%。肺癌早期症状主要有咳嗽、咯血、发热、胸背痛、胸闷、气短或乏力等,其中咳嗽为首发症状者约占45%、痰中带血或咯血为首发症状者约为20%。

根据GLOBOCAN 2020数据,2020年全球新发肺癌220.68万例,占总发病例的11.4%,死亡病例179.61万例,占总癌症死亡人数的18%。从全球范围来看,肺癌发病率虽被乳腺癌赶超,位居第二,但其仍是全球死亡率最高的癌症。在中国,肺癌在所有癌症中高居发病率及死亡率之首。

多数肺癌患者确诊后已是中晚期而失去手术治疗机会,因此在高危人群中开展肺癌筛查有益于发现早期肺癌,提高治愈率。目前肺癌早期诊断主要依靠影像诊断技术。第一类是X线诊断,包括常规胸片、CR或DR胸片等,X射线技术价廉快速,是肺癌的最基本的诊断方法,但难以发现隐蔽部位的肿块。第二类是CT肺扫描。低剂量螺旋CT(low-dose computed tomography, LDCT)对早期肺癌的敏感度是常规X射线的4-10倍,可以早期检出早期周围型肺癌,是推荐的早期肺癌筛查方法。根据国家卫健委发布的《原发性肺癌诊疗规范》(2018年版),LDCT年度筛查能发现85%的I期周围型肺癌,术后10年预期生存率达92%。

1.2.3 结直肠癌

结直肠癌是发生于结肠或直肠的癌症,其症状可能包括粪便带血(或潜血)、排便习惯改变、体重下降及长期疲累等。

根据GLOBOCAN 2020数据,2020年全球新发结直肠癌193.16万例,占总发病例的10%。死亡病例93.52万例,占总癌症死亡人数的9.4%。结直肠癌全球发病率第三,死亡率在所有癌症中亦排名第二。虽然结直肠癌发病率和死亡率都较高,但由于结直肠癌的发展速度比其他癌症缓慢且有明显的癌前病变期,如果在早期发现,结直肠癌是医学界公认为最可治疗及预防的癌症之一。

根据诺辉健康招股说明书,结直肠癌的10年疾病发展期可分为癌前病变、结直肠癌I期、结直肠癌II期、结直肠癌III期、结直肠癌IV期,诊断时各自的5年生存率分别为100%、91.8%、82.4%、57%、10.8%。由此可知,如果在结直肠癌的癌前病变阶段检测出进展期腺瘤并将其切除,结直肠癌是可以及早预防并治愈的。

结肠镜是一种临床常用的内窥镜,可清楚地发现肠道病变同时可对部分肠道病变进行治疗,是中国目前用于结直肠癌诊断和筛查的金标准。但其具有侵入性,且需要较长的肠道准备时间并有副作用风险,因此患者依从性较低。为了降低结直肠癌死亡率,如要大规模地进行结直肠癌早筛,还需要推广一种更为无创、方便、安全的早筛方式。

1.2.4 肝癌

原发性肝脏恶性肿瘤起源于肝脏的上皮或间叶组织，具有很高的死亡率，且发展迅速，多数很难得到长期控制。目前的研究表明，肝癌发展过程存在“肝炎-肝硬化-肝癌”三部曲，因此慢性肝病史者是肝癌的高发人群。此外，有肝癌家族史者、酗酒者、重度脂肪肝病人、饮食不洁者、肝癌高发区人群均易患肝癌。

根据 GLOBOCAN 2020 数据，2020 年全球新发肝癌 90.57 万例，占总发病例的 4.7%。死亡病例 76.88 万例，占总癌症死亡人数的 8.3%，在所有类型癌症中死亡率排名第三。在中国，肝癌是所有癌症患者的第二大死因。

肝癌症状不明显，早期肝癌甚至可以没有任何症状，而如乏力、厌食、胃部不适等轻微症状通常会被忽视，从而错失早期发现肝癌的机会。根据和瑞基因官网，我国肝癌患者五年总体生存率不足 20%，80%左右的肝癌患者在确诊时已是中晚期。而经过有效治疗，部分早期肝癌患者生存率可达 80%以上，肝癌早筛的重要性可见一斑。目前肝癌的早期发现主要有超声检查、CT 检查、MRI 检查、甲胎蛋白检查等方式，不适于大规模尚无症状人群的筛查。随着液体活检技术的发展，市面上肝癌早筛产品已经陆续推出服务，其以方便、快捷、非侵入性等优势迅速占领了肝癌早期筛查市场。

1.2.5 胃癌

胃癌起源于胃粘膜上皮，是常见的恶性肿瘤之一。幽门螺旋杆菌感染、暴饮暴食和过度节食、不吃早餐等均容易引起胃病，进而发展成胃癌。

根据 GLOBOCAN 2020 数据，2020 年全球新发胃癌 108.91 万例，占总发病例的 5.6%。死亡病例 83.02 万例，占总癌症死亡人数的 7.7%。

从慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎再到肠上皮化生、异性增生最后发展成为胃癌，大概需要 5—10 年，甚至可能更短。由于胃癌早期症状与胃炎等症状差别不大，许多人容易忽略而错过了最佳治疗时间。根据中国抗癌协会，大部分早期发现的胃癌，5 年生存率可超过 90%，但如果发现得晚，这一数字将会低于 30%。

胃镜是胃癌诊断的黄金标准，可以直接观察到被检查部位是否存在病变，再通过胃镜活检进行进一步的病理学诊断。虽然胃镜安全可靠，是诊断胃癌的重要方式，但由于其具有侵入性，故并不建议作为筛查手段。

1.2.6 宫颈癌

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一，主要常见类型宫颈鳞癌、腺癌、腺鳞癌占所有宫颈癌的 90%以上。根据 GLOBOCAN 2020 数据，2020 年全球新发宫颈癌 60.41 万例，占总发病例的 3.1%。

国家卫健委发布的《宫颈癌诊疗规范》(2018 版)指出，近年来宫颈癌的发病年龄呈年轻化趋势，因此十分有必要在全国范围内规范宫颈癌的诊断与治疗，另一方面，宫颈癌的发生可通过对癌前病变的检查和处理得以有效控制。宫颈癌具有较长的肿瘤发展周期，一旦宫颈癌前病变长期存留在子宫颈内，便可能发展为宫颈癌。在约 10%病例中，低级别宫颈癌前病变于两年内发展成高级别，如不加治疗，15-20 年后高级别宫颈癌前病变则有可能发展成宫颈癌。

宫颈/阴道细胞学涂片及 HPV 检测是发现早期宫颈癌及癌前病变(宫颈上皮内瘤变(CIN))的主要筛查手段。目前宫颈癌筛查主要采用宫颈液基细胞学检查法(TCT)，辅

以 HPV 检测提高筛查效率。宫颈涂片虽具有高敏感度，但其具有侵入性，需要专业人员操作，且缺乏品质控制和病人隐私，HPV 测试具备非侵入性的优势，其患者依从性无疑更好。未来提升 HPV 测试的准确性，发展至居家测试，将是发展趋势。

1.3 肿瘤早筛——恶性肿瘤对策出现，早诊早治的有效方法

根据美国国家癌症研究所（National Cancer Institute, NCI），TNM 系统是使用最广泛的癌症分期系统，其可将大多数癌症分为五个阶段，不同阶段具有不同的含义。

图表 8 TNM 癌症分期系统

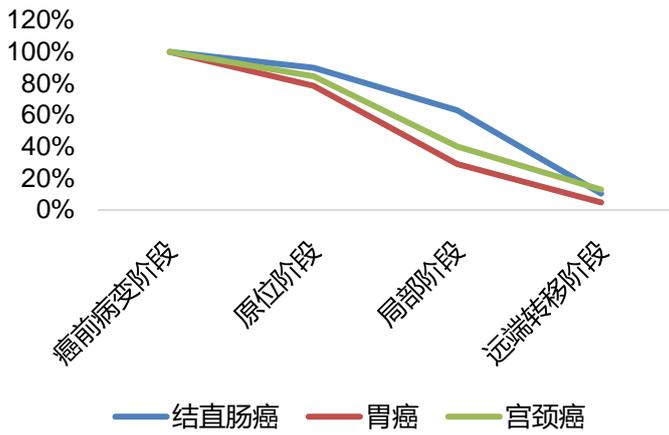
阶段	含义
阶段 0 (癌前病变阶段及原位阶段)	存在异常细胞，但尚未扩散到附近组织。也称为原位癌（CIS）。 CIS 不是癌症，但可能会变成癌症。
阶段 I、阶段 II、阶段 III (局部扩散阶段)	存在癌症。数字越大，说明肿瘤越大，扩散到附近组织的程度越大。
阶段 IV (远端扩散阶段)	癌症已经扩散至身体远端

资料来源：美国国家癌症研究所（NCI），华安证券研究所

阶段 0 即为癌前病变阶段及原位癌阶段。癌前病变是指某些具有癌变潜能的良性病变，该阶段涉及异常细胞的病变，有关异常细胞将很大机会发展成为癌细胞，但细胞尚未处于癌变阶段。原位癌属于癌症早期，仅于身体某部位发现癌细胞，癌细胞尚未进行扩散。若肿瘤在阶段 0 被检出并对患者进行干预治疗，将会有很大的机会治愈。

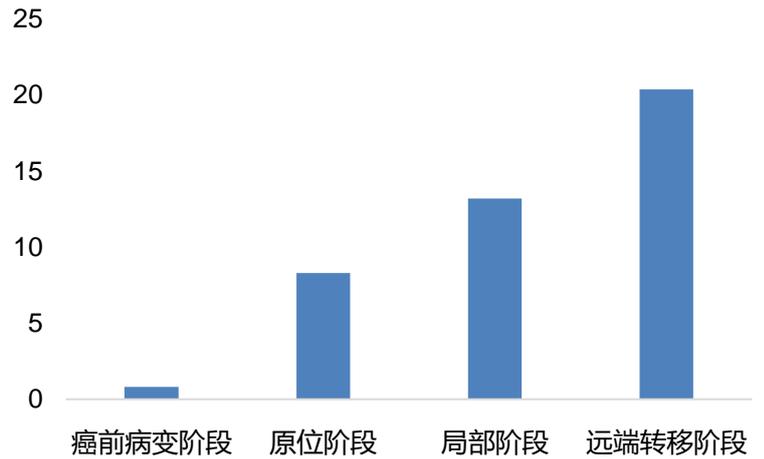
世界卫生组织提出：三分之一的癌症完全可以预防；三分之一的癌症可以通过早期发现得到根治；三分之一的癌症可以运用现有的医疗措施延长生命、减轻痛苦、改善生活质量。通过上述介绍可知，恶性肿瘤虽然具有高发病率及高死亡率，但并非没有对策。普通健康人群及癌症高危人群只要能够在癌症早期甚至癌前病变时间检测出癌症并及早治疗，将会大大提高癌症患者五年生存率，同时减少相关治疗费用。以结直肠癌、胃癌、宫颈癌为例，在不同阶段检出癌症，患者的五年生存率差异相当大；从结直肠癌患者的治疗费用上看，诊断时位于不同阶段的患者其终身治疗成本亦有较大差异。

图表 9 中国结直肠癌胃癌宫颈癌患者不同阶段五年生存率



资料来源：诺辉健康招股说明书，华安证券研究所

图表 10 2019 中国按阶段划分的结直肠癌治疗成本（单位：万元）



资料来源：诺辉健康招股说明书，华安证券研究所

与辅助诊断和诊断不同，由于是面对尚无症状的人群进行筛查，肿瘤早筛应具有对早期癌症的高灵敏度和特异性、成本适中、易于大规模应用、对筛查人带来的伤害最小等特点。

图表 11 肿瘤早筛、辅助诊断、诊断测试对比

	筛查测试	辅助诊断测试	诊断测试
目的	在表面上健康、无症状的人群中识别出未被诊断的癌症或其癌前病变	提供辅助性证据支持临床诊断	证实是否确诊疾病
可治疗人群	有风险的普通人群	有症状的疑似患者	有症状的人士或筛查测试结果呈阳性的人士
测试准则	1、便捷、非侵入性以及患者及医疗人员可接受；2、假阴性率低（即对确定没有该疾病有高度可靠性）；3、独立测试	1、通常为非侵入性；2、可选择结合使用医护标准诊断测试；尚未获批独立使用	1、通常为侵入性，惟就需要确定诊断而言属合理；2、假阳性率低（即对确定患有该疾病有高度可靠性）
对患者的好处	1、通过及早确认癌前病变及介入治疗预防癌症，从而降低癌症发病数；2、通过早期干预减低疾病负担、通过早期确认疾病（通常无症状）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作出更佳临床决策	为怀疑患有癌症的人士证实或确诊癌症位置及阶段
临床试验规定	1、一般选用高敏感度测试，以防未能注意潜在患者；2、规定进行大型前瞻性世代临床研究；3、规定与金标准进行直接比较，以计量测试的敏感度及特异性。	1、并无高度强调敏感度及特异性；2、通常规定进行追溯性研究，且并无规定进行前瞻性研究；3、建议就新技术及现有方法进行比较	1、选用高特异性测试。与患者可接受程度相比，更注重准确性及精确度；2、通常倾向以成像等额外视觉信息进行测试。

资料来源：诺辉健康招股说明书，华安证券研究所

2 肿瘤早筛更新迭代，液体活检技术成新宠

2.1 传统肿瘤早筛技术——已被广泛应用但仍有改进空间

传统肿瘤早筛主要技术有医学影像学检查、肿瘤标志物检测以及组织活检，现对这三种传统肿瘤早筛技术进行简要介绍。

2.1.1 医学影像学检查法

传统医学影像学检查是借助某种介质（如 X 射线、电磁场、超声波等）与人体相互作用，把人体内部组织器官结构、密度以影像方式表现出来，供医生根据影像提供的信息与正常组织应有的形态结构进行判断并得出结论。

在癌症检测中，通常使用的是超声、X 射线、计算机断层扫描成像（computed tomography, CT）、磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）、正电子发射型计算机断层显像（positron emission tomography, PET）等等。结合不同部位的肿瘤特点，通常使用不同的影像学检查方式，如肺癌的肿瘤影响检查常用低剂量螺旋 CT，乳腺癌的诊断常用 X 钼靶射线检查。

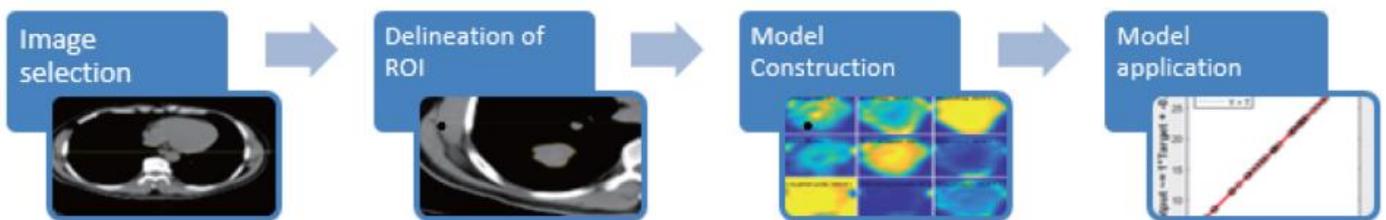
图表 12 主要医学影像学检查仪器



资料来源：华安证券研究所整理

随着技术的发展，传统医学影像学检查也在不断进步，影像组学技术逐渐成熟。影像组学是从 CT、MRI 和 PET 等影像中提取并分析高通量的特征，从而反映肿瘤的时空异质性，主要流程包括：图像收集、对感兴趣区域进行分割、特征提取与统计分析（模型构建）、分类与预测（模型应用）。影像组学通过计算机技术对影像进行深度挖掘和分析，提高了分析效率和准确度，但其对图像采集的质量提出了更高的要求，且特征提取主要局限在勾画的肿瘤范围内，相关技术仍需要进一步优化改进。虽然技术仍需要不断改进完善，但总的来说，影像组学的发展将会不断提高医学影像学领域对肿瘤的诊断和预测能力。

图表 13 影像组学流程



资料来源：CNKI，华安证券研究所

进一步的，随着基因组技术和医学成像技术发展，影像基因组学出现了。影像基因组学利用非侵入性方法将基因组学与多种成像特征进行关联，更深入地了解肿瘤生物学特性和捕获内在的肿瘤异质性。目前影像基因组学仍处于早期研究阶段，随着研究深入，有望加速医学影像学发展。

医学影像学检查属于传统的肿瘤早筛技术，在肿瘤诊断上具有重要地位，但由于其对检查人具有潜在的身体危害（如放射性射线伤害等等），不适合用于大规模的人群癌症筛查。

2.1.2 血清肿瘤标志物检测法

血清肿瘤标志物指特征性存在于恶性肿瘤细胞、由恶性肿瘤细胞异常产生或是宿主对肿瘤的刺激反应而产生的物质。其存在于肿瘤的组织、体液、排泄物中，能够被特异性检测到从而反映肿瘤的发生发展情况。由于肿瘤标志物的特异性不够强，不能单独依靠肿瘤标志物进行肿瘤诊断，因此肿瘤标志物检测主要被用于肿瘤初筛和辅助诊断，其亦是监测肿瘤治疗疗效、复发转移的重要手段。下图介绍了主要的 17 种肿瘤标志物及对应癌种。

图表 14 主要肿瘤标志物及相关应用

序号	肿瘤标志物	对应癌种	相关应用数据
1	癌胚抗原 (CEA)	广谱	在恶性肿瘤中的阳性率依次为结肠癌 (70%)、胃癌 (60%)、胰腺癌 (55%)、肺癌 (50%)、乳腺癌 (40%)、卵巢癌 (30%)、子宫癌 (30%)
2	癌抗原 50 (CA50)	广谱	是最常用的糖类抗原肿瘤标志物
3	甲胎蛋白 (AFP)	肝癌	诊断阳性率为 60%~70%。血清 AFP>400μg/L 持续 4 周或 200~400μg/L 持续 8 周者，结合影像检查，可作出原发性肝癌的诊断
4	α-L-岩藻糖苷酶 (AFU)	肝癌	原发性肝癌患者血清 AFU 活力显著高于其它各类疾患。血清 AFU 活性动态曲线对判断肝癌治疗效果、估计预后和预报复发有着极其重要的意义，甚至优于 AFP
5	铁蛋白 (SF)	急性白血病、霍奇金病、肺癌、结肠癌、肝癌和前列腺癌	对肝脏转移性肿瘤有诊断价值，76%的肝转移病人铁蛋白含量高于 400μg/L；当肝癌时，AFP 测定值较低的情况下，可用铁蛋白测定值补充
6	神经元特异性烯醇化酶 (NSE)	小细胞肺癌 (SCLC)	诊断小细胞肺癌 (SCLC) 阳性率为 91%，有助于小细胞肺癌和非小细胞肺癌 (NSCLC) 的鉴别诊断。
7	细胞角蛋白 19 (Cyfra21-1)	非小细胞肺癌，特别是鳞癌	与 CEA 和 NSE 联合检测对肺癌的鉴别诊断，病情监测有重要价值
8	癌抗原 125 (CA125)	卵巢癌	对卵巢上皮癌敏感性可达约 70%
9	癌抗原 15-3 (CA15-3)	乳腺癌	对早期乳腺癌敏感性较低 (60%)，晚期敏感性为 80%，转移性乳腺癌的阳性率较高 (80%)

10	鳞状细胞癌抗原 (SCCA)	鳞癌, 适用于宫颈癌、肺鳞癌、食管癌、头颈部癌, 膀胱癌的辅助诊断	具有治疗观察和复发监测意义
11	胃癌相关抗原 (CA72-4)	胃癌	对胃癌具有较高的特异性, 其敏感性可达 28%-80%, 若与 CA19-9 及 CEA 联合检测可以监测 70% 以上的胃癌
12	糖类抗原 19-9 (CA19-9)	胰腺癌、胆囊癌等胃肠道癌	可作为胰腺癌、胆囊癌等恶性肿瘤的辅助诊断指标, 对监测病情变化和复发有很大意义
13	糖类抗原 242 (CA242)	胰腺癌、大肠癌	用于胰腺癌, 大肠癌的辅助诊断, 有较好的敏感性 (80%) 和特异性 (90%)。肺癌, 肝癌, 卵巢癌患者的血清 CA242 含量可见升高
14	$\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -MG)	诊断淋巴增殖性疾病, 如白血病、淋巴瘤及多发性骨髓瘤。	其水平与肿瘤细胞数量、生长速率、预后及疾病活动性有关。此外, 根据此水平还可用于骨髓瘤患者分期
15	前列腺特异抗原 (PSA)	前列腺癌	正常男性血清参考值 $< 4\mu\text{g/L}$ 。PSA 具有器官特异性, 但不具有肿瘤特异性, 诊断前列腺癌的阳性率为 80%
16	前列腺酸性磷酸酶 (PAP)	前列腺癌	PAP 升高是前列腺癌诊断、分期、疗效观察及预后的重要指标。前列腺炎和前列腺增生 PAP 也有一定程度的增高
17	核基质蛋白-22 (NMP-22)	膀胱癌	以 10kU/mL 为临界值, 对膀胱癌诊断的敏感度为 70%, 特异度 78.5%。对浸润性膀胱癌诊断的敏感度为 100%

资料来源: 中国抗癌协会, 华安证券研究所

2.1.3 组织活检法

组织活检是指应诊断、治疗的需要, 从患者体内切取、钳取或穿刺等取出病变组织, 进行病理学检查的技术。作为传统癌症检测的主要手段, 组织活检技术准确性高, 常作为临床的最后诊断。组织活检诊断过程一般是肉眼观察送检的标本→取材→(固定、包埋)→制成薄片→染色→在光学显微镜下观察。通过对取得的病变组织及细胞形态的分析, 做出关于癌症组织的诊断。

组织活检虽然是常用的病理学诊断手段且诊断准确性高、设备简单、费用较低, 但由于其具有侵入性, 对于部分处于癌症后期的患者以及部分癌症部位不适于进行组织取样, 给组织活检技术带来了一定应用局限。如要寻找进一步的检测替代方法, 便需要一种能够解决组织活检现有问题同时还能够保持其金标准特点的检测技术。研究发现, 组织活检样本的组织病理学特征可在液体活检样本中重现。

图表 15 组织活检样本的组织病理学特征可在液体活检样本中重现

功能和参数	组织活检的组织病理学	液体活检的 ctDNA 分析
		
分子标记		
肿瘤负荷	肿瘤大小说明肿瘤负荷	ctDNA VAF 提示肿瘤负荷
亚型分类	主要基于组织学, 但也有基于表达谱的	可能是基于组织去卷积和 RNA 和/或 DNA 标记

肿瘤进化	很难评估，因为纵向取样不可行，但可以推断出肿瘤内的异质性	系统发育的 ctDNA 构建；纵向取样容易实现
质量情况		
DNA 质量	大部分是从 FFPE 组织分离出来的，容易出现伪影	DNA 高度碎片化，半衰期短，总收率低
检测限	通常需要显微解剖；亚克隆突变通常在低范围内	在背景噪声范围内通常是较低的 VAF
标准化	可用一些标准程序	缺乏标准操作程序，但正在开发中

资料来源：Nature Reviews Genetics，华安证券研究所

注：肿瘤负荷：指人体中癌细胞的数量、肿瘤的大小或癌症病灶的总量

VAF (variant allele frequency)：变异等位基因频率

FFPE (formalin-fixed paraffin-embedded)：福尔马林固定石蜡包埋

2.2 液体活检——独具优势的新兴技术，便于大规模筛查应用

液体活检广义上是指从各种生物液体（主要是血液，但也包括尿液、腹水或胸腔积液等）中取样并对特定的分析物进行分析。由于其方便、快捷、非入侵性等优势，液体活检技术展示出了其作为肿瘤早筛技术的强大优势，逐渐成为肿瘤早筛的主要技术。

2.2.1 液体活检技术相关评价指标

液体活检技术能否实现临床应用，从尚无症状人群以及肿瘤高危人群中进行大规模筛查，筛查出体内具有癌前病变及早期癌症患者，需要进行大规模的临床队列研究以反映检测性能，这是实现早筛临床落地的必要条件。对于临床队列研究结果描述，目前已有较为通用的评价指标，反应肿瘤早筛技术的应用效果。

图表 16 液体活检技术相关评价指标

评价指标	定义	意义
灵敏度	从尚无症状人群中正确筛查出患病人群的能力	灵敏度越高，说明患癌人群被准确识别的概率越大，即漏诊率越低
特异性	从初步筛查出的人群中正确识别无患病人群的能力	特异性越高，说明非患癌人群被错误识别成患癌人群的概率越低，即误诊率越低
阳性预测值 (PPV)	筛查出的全部阳性个例中，真阳性的个例所占比例	PPV 越高，正确筛查出患者的能力越强
阴性预测值 (NPV)	筛查出的全部阴性个例中，真阴性的个例所占比例	NPV 越高，正确排除非患者的能力越强

资料来源：华安证券研究所整理

2.2.2 液体活检分析物选择

外周血中的分析物包括循环肿瘤细胞 (CTC)、循环游离 DNA (cfDNA)、癌症患者

体内含有的循环肿瘤 DNA (ctDNA)、循环游离 RNA (cfRNA)，主要包含 small RNA 和 mRNA、循环细胞外囊泡 (EVs)、蛋白质和代谢物等等。

循环肿瘤细胞 (CTC) 是从原发性肿瘤和/或转移瘤中脱落到血管系统或淋巴管中的细胞，在血液循环中出现。

循环肿瘤 DNA (ctDNA) 是指血液中循环的肿瘤衍生的游离于细胞外的 DNA，被认为是整个肿瘤基因组的代表。

细胞外囊泡 (EV) 包括外泌体、微泡和凋亡小体，它由所有细胞分泌，并通过生物膜携带蛋白质、脂质和核酸等复杂物质。

图表 17 液体活检主要分析物对比

分析物	CTC	ctDNA	EV	cfRNA	miRNA
起源					
活细胞	是	否	是	未知	未知
凋亡细胞	是	是	未知	未知	未知
成分					
DNA	是	是	是	否	否
RNA	是	否	是	是	是
蛋白质	是	否	是	否	否
代谢物	是	否	未知	否	否
可提取信息					
突变	是	是	是	有可能	否
拷贝数改变	是	是	是	否	否
表观遗传改变	是	是	是	否	否
融合基因	是	是	是	有可能	否
剪接变体	是	否	是	有可能	否
单细胞水平的信息	是	否	否	否	否
功能分析	是	否	否	否	否
精密肿瘤学应用					
预测	是	是	是	未知	有可能
预测标记物鉴定	是	是	有可能	未知	否
分子亚型的类型	有可能	有可能	未知	未知	否
追踪随着时间的克隆进化	是	是	未知	否	否
耐药机制的早期识别	是	是	有可能	未知	否
监测治疗反应	有可能	是	有可能	未知	未知
早期发现复发和 MRD	有可能	是	有可能	有可能	否
癌症的早期发现	未知	有可能	有可能	未知	未知
FDA 批准的试验	是	是	否	否	否

资料来源：Nature Reviews Genetics，华安证券研究所

由上表可知，在液体活检的不同分析物当中，ctDNA 被 FDA 批准进行相关试验且有可能可用于进行癌症的早期发现，最适于用来作为肿瘤早筛分析物。目前运用液体活检技术的肿瘤早筛产品中，绝大部分均采用 ctDNA 作为分析物。

2.2.3 液体活检检测标记

选定 ctDNA 作为液体活检分析物后，下一步便是具体检测标记的选择。目前，主流的 ctDNA 检测标记主要与基因突变和甲基化。

基因突变是指 DNA 发生的可遗传的变异现象。利用基因突变检测早期癌症主要通过了解建立模型在筛查者的血浆 cfDNA 中进行检测，基于面板测序的多重分析可以提供更多的突变检测机会，进一步提高灵敏度。

DNA 甲基化是指在 DNA 甲基化转移酶的作用下，在基因组 CpG 二核苷酸的胞嘧啶 5 号碳位共价键结合一个甲基基团，是表观遗传修饰的一种，能够在不改变序列的前提下，改变遗传表现。

图表 18 液体活检检测标记对比

	基因突变	甲基化
检测标记		
相关数据	已有研究的最高灵敏度及特异性均大于 90%	
优势	对癌症相关突变已经了解较多	关于癌症类型特异性的甲基化变化信息越来越多；可确定起源组织
	检测方便快捷，取样安全无创	
劣势	1、血浆 cfDNA 中的一些突变也与非恶性病变相关，即并非所有突变都指示癌症的发生，这可能会影响检测特异性	灵敏度和特异度可能有限
	2、对于任何特定的癌症类型，很少有突变是病理学上的，这意味着突变 cfDNA 的起源组织常常是不确定的	
因为 ctDNA 脱落有限，早期癌症的灵敏度可能有限		
可能的应对方法	重复试验，在一个反应中检测分析多个突变可能提高检测任何 ctDNA 存在的总体灵敏度。将突变检测与基于血液的正交分析法结合，可能可以提高特异性并提供有关组织起源的信息。	同时评估多种癌症特异性 DNA 甲基化标志有可能可以提高癌症筛查实验的敏感性和特异性，因为由成百上千个不同的甲基化区域组成的不同的 DNA 甲基化模式在不同的癌症类型和亚型中区别明显
	多种检测标记联合检测	

资料来源：Nature Reviews, Nature Cancer, 华安证券研究所

目前的肿瘤早筛产品中，检测基因突变及 DNA 甲基化的均有推出服务，但越来越多的技术逐渐往 DNA 甲基化检测倾斜。未来，进一步提高检测灵敏度和特异性，提高甲

基化检测效率，将是标记物检测的发展方向。

2.2.4 液体活检标志物检测方法

选定检测标记物后，下一步便是选择捕获检测标记物的检测方法。目前，用于肿瘤早筛的液体活检检测技术主要有 PCR 和高通量测序技术 NGS 两种。

PCR 技术是一种用于放大扩增特定的 DNA 片段的技术，可看作是生物体外的特殊 DNA 复制，其最大特点是能将微量的 DNA 大幅增加，常应用的是实时荧光定量 PCR 技术和数字 PCR 技术，通过定量测定可得特定标志物信号的捕获情况。NGS 技术能一次并行对几万条到几百万条 DNA 分子进行序列测定，通常读长较短，稳定性好，准确性高，可捕获低频罕见变异。通过将测序结果与正常序列对比，即可反映出相关信息。

图表 19 液体活检主要测序方法对比

方法	细分	定义	检测限	优点	缺点
PCR	实时荧光定量 PCR (qPCR)	是一种在 DNA 扩增反应中，以荧光化学物质测量每次 PCR 循环后产物总量的方法，通过内参或者外参法可对待测样品中的特定 DNA 序列进行定量分析。目前主要有 ARMS、COLD-PCR 等具体技术	0.01%	1、快速 2、高灵敏度 3、适用于检测特定的点突变、拷贝数变异、短 indels 和基因融合 4、没有生物信息分析 5、成本低，具有成本效益	只能检测已知突变
	数字 PCR (dPCR)	是一种对起始样品绝对定量的核酸分子绝对定量技术。相较于 qPCR，可直接数出 DNA 分子的个数。主要有 BEAMing、ddPCR 等具体技术	0.001%		
	-	目前还出现了一些应用 PCR 方法的其他技术，如 InPlex、Endpoint PCR 技术，进一步降低了检测限	<0.0001%		
NGS	目标区域测序	指通过定制目标基因组区域的探针与基因组 DNA 进行杂交，将目标区域 DNA 富集后进行高通量测序。目前主要有 iDES、PARE 等技术	0.001%	不需要预先知道任何关于分子结构改变的知识；测序深度高，可以检测到低频或罕见信号	1) 获得、处理和分析结果所需时间比候选基因分析所需的时间更长；2) 需要生物信息专业知识；3) 更贵
	WES	指对整个外显子组进行高通量测序的方法	>1-3%		
	WGS	指对整个基因组进行高通量测序的方法	0.001%		

资料来源：Nature Reviews Clinical Oncology，华安证券研究所

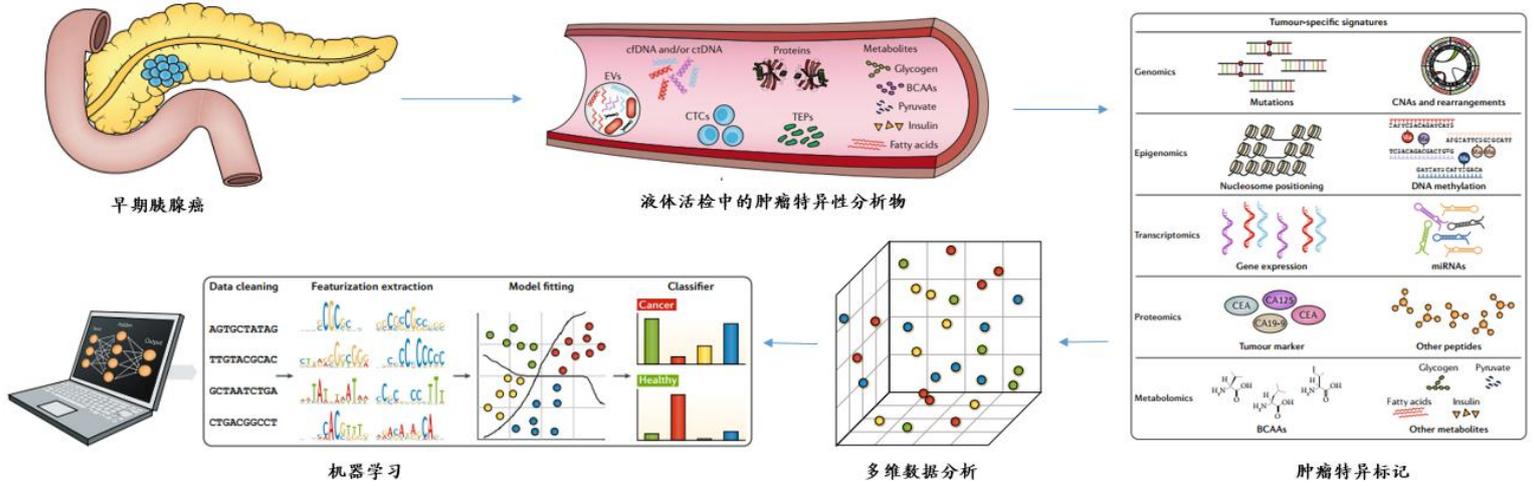
两种检测方法各有其优缺点和适用范围。通常肿瘤早筛企业选定其中一种测序方法后，会一直在此平台上开发产品，既有利于技术迭代也以保持产品的协同连贯性。此外也有企业会在两种不同平台上均有开发产品，以更好地应对不同的检测需要。

2.2.5 液体活检技术在肿瘤早筛中的应用方式

完整的肿瘤早筛检测涉及几大步骤，而液体活检技术在肿瘤早筛检测中只是其中一个部分。要在大规模健康人群或尚无症状的潜在患者中筛查出肿瘤患者，仍需要进行大

量的数据清洗及分析工作，最后通过机器学习方法搭建检测模型，从大量数据中进行匹配检测，筛查出早期肿瘤患者。具体步骤如下图所示。

图 20 液体活检早期发现癌症策略（以胰腺癌为例）



资料来源：Nature Reviews Genetics，华安证券研究所

2.3 传统早筛技术与液体活检对比——新旧碰撞，取长补短

医学影像学、肿瘤标志物检测、组织活检以及液体活检是目前肿瘤检测的主要技术，不同的检测手段各有其优缺点。

图 21 四种肿瘤检测技术对比

肿瘤检测技术	医学影像学	肿瘤标志物检测	组织活检	液体活检
是否有创	否	否	是	否
是否能够纵向评估肿瘤进化	部分影像学检查多次重复可能对人体有潜在放射性伤害	是	只能提供肿瘤异质性的快照，不能重复获取	是
优势	经过多年临床试验验证，准确性较高	是肿瘤初筛的有效方法，安全无创	可描述肿瘤组织的分子景观，对于指导临床实践和治疗寻则至关重要	安全无创、方便快捷，能够重现组织活检中体现的病理学特征，是组织活检的良好替代
劣势	传统影像检查的准确率与检查质量通常与医生的经验密切相关；小于 5 毫米的病变往往显示得不清楚或不能检出，难于做出早期筛查的诊断	缺乏组织器官特异性	当肿瘤病变组织位于难以取得的位置以及患者具有严重多发疾病时，组织活检取样受到限制，安全性也得不到保障	新兴发展技术，其灵敏度和敏感性还需进一步加强

资料来源：中国抗癌协会，华安证券研究所

液体活检技术提供了一种新的肿瘤早筛技术，其取样方便快捷、安全无创且易于大

规模应用，符合肿瘤早筛需求，跟传统的肿瘤早筛技术相比，更适于从大规模人群中进行肿瘤早期筛查。目前，市面上的肿瘤早筛服务和产品绝大部分是基于液体活检技术，以下对基于液体活检的肿瘤早筛行业进行详细介绍。

3 技术推广双驱动，肿瘤早筛化身资本吸金石

3.1 基于液体活检的肿瘤早筛市场，造就超千亿市场规模

当前，我国人口老龄化趋势凸显。随着人们生活水平改善，人均消费卫生支出逐年增加，健康管理意识不断加强，肿瘤等慢性病成为人们关注的重点。我国肿瘤早筛市场虽仍处于发展早期，但随着检测技术的不断突破和国家政策的大力支持，这一市场目前正在蓬勃发展之中，预计 2030 年市场规模有望超千亿。

市场规模预测指标解释如下：

一、覆盖人口数。中国抗癌协会建议 50 岁以上人群进行定向筛查，尤其对肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌等我国常见癌症进行重点筛查。结合各癌种高发年龄，将癌症早筛市场规模预测的覆盖人口数拟定于 50-75 岁人群。根据国家统计局数据，搜集 2011~2019 年间人口数据，通过计算期间年复合增长率预测得出 2030 年 50-75 岁人口数。

二、人均收入分档及渗透率。根据国家统计局可得 2013-2019 年全国居民按收入五等份分组的人均可支配收入数据。全国居民按收入五等份分组是将所有调查户按人均可支配收入水平从低到高顺序排序，平均分为五个等份。再根据不同收入分档居民的人均可支配收入估算 2030 年居民人均可支配收入数据，以此估算肿瘤早筛渗透率。

三、肿瘤早筛产品单价。结合我国目前现有肿瘤早筛产品及国外肿瘤早筛产品价格，预计肿瘤早筛产品单价。

图表 22 2030 年肿瘤早筛市场规模预测

年龄段	人数(亿)	收入水平	人均可支配收入 (元)	渗透率	检测人数 (万)	价格 (元)	市场规模 (亿元)
50-75	6.06	20%低收入组	16622.39	0.50%	60.6	1500	9.09
		20%中间偏下收入组	34139.59	5%	606		90.9
		20%中间收入组	52127.62	7%	848.4		127.26
		20%中间偏上收入组	82945.33	20%	2424		363.6
		20%高收入组	161461.8	30%	3636		545.4
合计							1136.25

资料来源：国家统计局，华安证券研究所

3.2 国家政策利好，肿瘤早筛市场备受关注

我国肿瘤发病率及死亡率高居世界各国前列，早预防、早筛查、早诊治是降低肿瘤死亡率的有效手段。一直以来，慢性病防治都是国家政策关注重点。2015年起国家陆续颁布癌症早筛早诊文件，其他相关文件中也反复提及肿瘤早筛一词，从国家层面上确立了肿瘤早筛的重要地位。

图表 23 肿瘤早筛相关政策

颁布时间	颁布部门	文件名称	主要内容
2020/3/23	国家卫健委疾控局	《癌症防治核心信息及知识要点》	早诊早治是提高癌症生存率的关键。癌症的治疗效果和生存时间与癌症发现的早晚密切相关，发现越早，治疗效果越好，生存时间越长。关注身体出现的癌症危险信号，出现症状应及时到医院进行诊治。
2019/9/23	国家卫健委、发改委、医保局等十部门	《健康中国行动——癌症防治实施方案（2019-2022年）》	实施早诊早治推广行动，强化筛查长效机制。对发病率高、筛查手段和技术方案比较成熟的胃癌、食管癌、结直肠癌、宫颈癌、乳腺癌、肺癌等重点癌症，组织制订统一规范的筛查和早诊早治技术指南，在全国推广应用。各地针对本地区高发、早期治疗成本效益好、筛查手段简便易行的癌症，逐步扩大筛查和早诊早治覆盖范围。试点开展癌症早期筛查和早诊早治能力提升建设工程。到2022年，高发地区重点癌种早诊率达到55%以上，农村适龄妇女“两癌”筛查县区覆盖率达到80%以上。总体癌症5年生存率比2015年提高3个百分点。
2019/3/5	中共中央国务院	《2019政府工作报告》	我国受癌症困扰的家庭以千万计，要实施癌症防治行动，推进预防筛查、早诊早治和科研攻关，着力缓解民生的痛点。
2018/12/13	国家卫健委	《关于印发原发性肺癌等18个肿瘤诊疗规范（2018版）的通知》	直接把体外诊断早期筛查和传统的筛查手段都列为了主流筛查手段，意味着癌症早期筛查手段在各大医疗机构尤其公立医院有了明确的规定和具体的实施方法。
2016/10/25	中共中央国务院	《“健康中国2030”规划纲要》	2030年重大慢性病过早死亡率比2015年降低30%。实施慢性病综合防控战略，加强国家慢性病综合防控示范区建设。强化慢性病筛查和早期发现，针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，逐步将符合条件的癌症、脑卒中等重大慢性病早诊早治适宜技术纳入诊疗常规。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%。
2015/9/10	国家卫计委、发改委等十六部门	中国癌症防治三年行动计划（2015-2017年）	对发病率高、筛查手段成熟的食管癌、宫颈癌等重点癌症，逐步扩大早诊早治项目覆盖面，对筛查手段尚不成熟的重点癌症，优化筛查适宜技术。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%。

资料来源：各政府部门网站，华安证券研究所

3.3 产业链条完整，配合有序又互相渗透

一般来看，肿瘤早筛产业链可分为上中下游三大板块。上游为零部件及仪器提供商，主要进行研发并提供不同类型的测序仪等相关仪器；中游为基因测序服务提供商，主要收集客户样本进行肿瘤早筛检测；下游为医院、公司自建实验室、第三方医疗机构等医疗服务提供商，主要使用肿瘤早筛产品进行筛查诊断并出具报告。

图表 24 肿瘤早筛上中下游主要企业

上游	零部件及仪器提供商	
中游	基因测序服务提供商	
下游	医疗服务提供商	

资料来源：智银资本，华安证券研究所

3.4 大量竞争者涌入，肿瘤早筛市场竞争激烈

虽然整体上来说肿瘤早筛市场不如肿瘤伴随诊断市场成熟，但由于大量资金涌入，技术日新月异，肿瘤早筛市场已进入发展快车道，市场竞争激烈。

仅从基因测序公司层面看，根据公司肿瘤业务布局的全面性可分为两大类。第一类是布局了从肿瘤早筛到癌症诊断用药，再到肿瘤预后及复发监测全程的全癌症产业链的大平台公司。由于伴随诊断比肿瘤早筛发展早且技术上已经相对成熟，这样的公司目前主要业务及营收主要稳定来自于伴随诊断业务部分，早筛业务相对属于其新发展业务。公司通过方式发展肿瘤早筛业务的好处是能够借助于其在伴随诊断业务上的技术优势和推广销售渠道，依靠大平台优势更利于产品推广，也更容易得到客户认可。这种类型的公司主要有贝瑞基因、华大基因等。第二类是从公司成立之初便专注于发展肿瘤早筛业务的公司，没有肿瘤相关的其他业务。通过这种方式发展肿瘤早筛业务的好处是能够集中公司研发力量专注于技术攻关，且产品研发线条规划会更具条理性，产品推广销售和对外宣传更具有针对性。这种类型的公司主要有诺辉健康等。

更广泛地从整个肿瘤早筛产业链来看，肿瘤早筛市场竞争格局又可分为三大板块。一、肿瘤早筛上游的基因测序仪器、零部件及试剂提供商等。测序仪器制造行业壁垒较高，这些公司虽然未掌握具体的临床数据等关键技术，但其能够提供精准的测序仪器用于肿瘤早筛信号捕捉阶段。通过与中游肿瘤早筛公司合作甚至收购相关业务企业，以分享肿瘤早筛行业红利。例如，美国时间 2020 年 9 月 21 日，全球著名的基因测序仪器制造商 Illumina 和 GRAIL 联合宣布已达成最终协议，Illumina 将以 80 亿美元的现金和股票对价收购其之前便已大力投资的肿瘤早筛公司 GRAIL。二、肿瘤早筛中游的基因测序公司。如泛生子、燃石医学、贝瑞基因等，更具体细分如上述所示。三、肿瘤早筛下游的第三方医疗机构等医疗服务提供商。第三方医疗机构或与中游基因测序公司合作，帮助其推广肿瘤早筛服务和产品，如爱康与诺辉健康合作推广肺癌早筛产品常卫清；或自身开展肿瘤基因测序相关服务，如迪安诊断开展包括肿瘤组织突变基因检测、ctDNA 液体活检、肿瘤标志物检测等服务，进军肿瘤早筛行业。

在国家政策的大力支持下，肿瘤早筛行业迎来快速发展的红利期。一时间大量竞争者涌入，产品同质化严重。除去行业中游基因测序企业在肿瘤早筛上的布局，部分上、下游企业也开拓了肿瘤早筛业务，进军肿瘤早筛行业。在如今布局肿瘤早筛业务的公司层出不穷、竞争激烈的市场环境下，如何脱颖而出、抢占市场是关键。

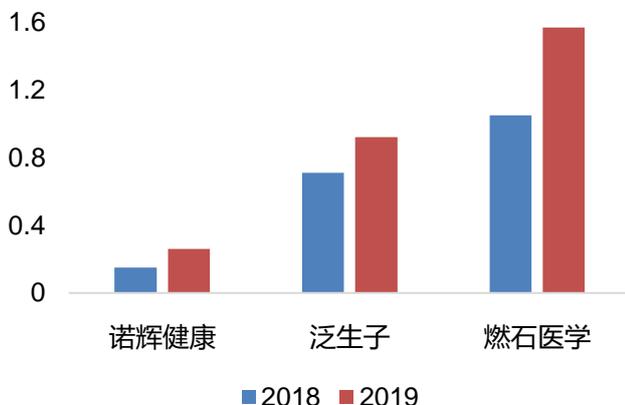
3.5 高研发费用、销售费用及资本流入，树立行业壁垒

3.5.1 技术驱动——高研发投入

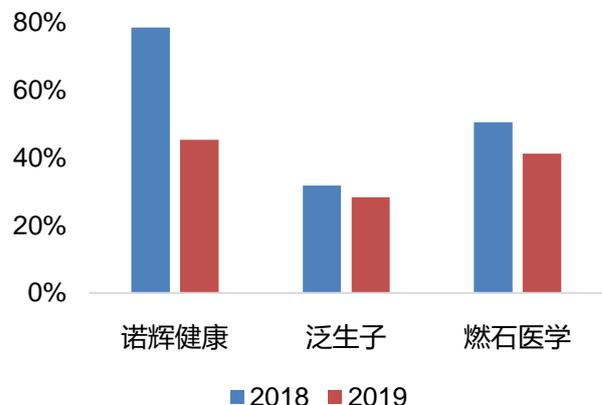
肿瘤早筛属于技术驱动型的高新技术行业，在目前产品同质化严重的情况上，颠覆性的核心技术将会使得企业在市场上牢牢把握主动权，在激烈竞争中脱颖而出。例如，更优的技术拥有更高的灵敏度和特异性，检测结果的可靠性更高，更受客户认可；同时检测周期更短，检测效率高，亦能提高实验室的周转速度，有利于拓宽销售渠道等等。

基于此，肿瘤早筛企业在技术和产品研发上普遍耗时较长，在产品推出前需要持续较高的研发投入。因此与其他行业相比，肿瘤早筛市场普遍具有高研发投入。

图表 25 主要肿瘤早筛企业研发费用（单位：亿元）



图表 26 主要肿瘤早筛企业研发费用占收入比例



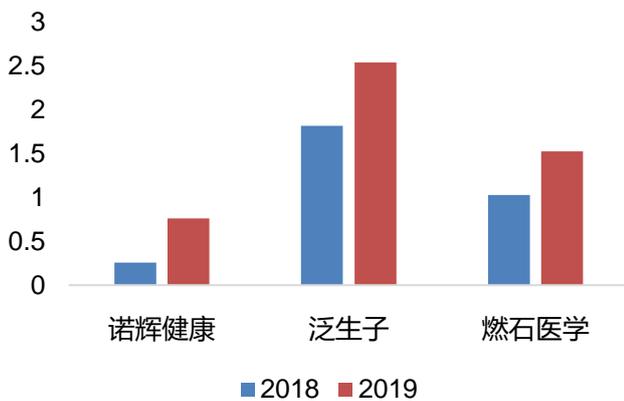
资料来源：各公司招股说明书，华安证券研究所

资料来源：各公司招股说明书，华安证券研究所

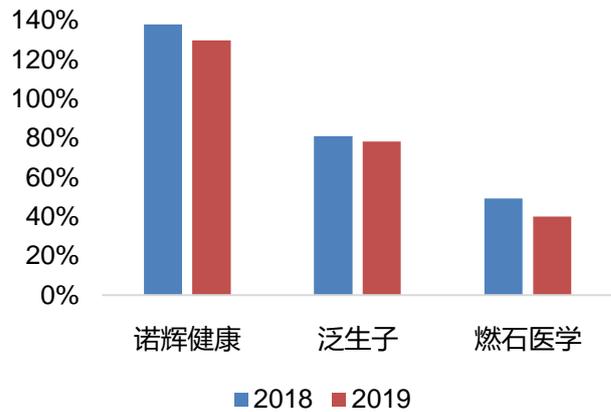
3.5.2 推广为先——高销售费用

除了技术上不断追求突破，在肿瘤早筛产品推出后，渠道的铺开是企业关注的另一个关键点。在销售渠道上，通常企业会选择自建实验室以及与医院、第三方医疗机构合建实验室提供服务，取得注册证的产品可将其销售给医院。实验室建立后，除了有利于公司当前服务的推广，也为后续推出的新服务、新产品打通了销售渠道。但从医院端来说，一般只会选择与一家或几家企业合作共建实验室，因此渠道的抢占便成为兵家必争之地。为了更好地进行产品推广，拓宽自家产品与服务的销售渠道，与其他行业相比，肿瘤早筛企业的销售费用普遍较高。

图表 27 主要肿瘤早筛企业销售费用（单位：亿元）



图表 28 主要肿瘤早筛企业销售费用占收入比例



资料来源：各公司招股说明书，华安证券研究所

资料来源：各公司招股说明书，华安证券研究所

3.5.3 备受资本市场青睐——高资本流入

高研发投入、高销售费用自然也就需要高资本投入。尽管肿瘤早筛企业发展前期盈利较低甚至处于盈利为负的状态，但由于国家政策的推动及广阔的行业前景利好，资本源源不断地流入肿瘤早筛企业，肿瘤早筛市场备受资本市场青睐。

2020 年，泛生子、燃石医学等肿瘤早筛布局企业成功赴美 IPO 上市，此外世和基因拟于科创板、诺辉健康拟于港股上市，肿瘤早筛企业成为资本市场吸金石。根据 2020 年明确布局肿瘤早筛企业的融资轮次可见，目前多数融资企业仍集中在 pre-A、A、B 融资轮次，肿瘤早筛行业未来巨大的成长空间可期。

图表 29 2020 年肿瘤早筛市场融资情况

融资轮次	融资标的	主营业务	融资金额	投资机构
pre-A 轮	高美基因	聚焦肿瘤表观遗传学和大规模的数据分析，覆盖肿瘤早期筛查、伴随诊断、动态监测、预后评估等方向	数千万人民币	江北科技
	泰莱生物	提供基于专有的生物多组学技术的新一代活检产品和服务	数千万人民币	瑞福医疗健康基金等
	中精普康	提供一系列癌症风险评估模型	数千万人民币	腾业创投
A 轮	艾米森	提供肿瘤早期检测产品与服务	数千万人民币	建银医疗成长基金
	达健生物	以液体活检技术、基因甲基化等分子诊断技术为主导的肿瘤筛查和早诊服务	1 亿人民币	华大共赢等

B 轮	慧渡医疗	在新药临床试验、个体化医疗和癌症早筛三个领域布局肿瘤的全程化精准管理	逾亿人民币	康君资本、弘晖资本等
	海普洛斯	聚焦肿瘤精准诊疗，在基因测序、液体活检、生物信息和大数据等领域具有独创技术和核心优势	数千万人民币	远致创投
	吉因加	专注肿瘤基因检测领域的企业	2.5 亿人民币	华盖资本等
	鵬远基因	专注于新一代基因检测和分子诊断技术的研发和临床应用，围绕高发肿瘤的预防、发生和发展，开发系列解决方案	近十亿人民币	中金启德创新生物医药基金等
	桐树基因	专注于肿瘤基因诊断研发、生产、销售	数亿人民币	元生创投等
C 轮	康立明生物	开发多种肺癌、膀胱癌、肝癌、宫颈癌等各类肿瘤早筛产品	6 亿人民币	清松资本等
	吉凯基因	疾病关键基因研究服务综合供应商	近 4 亿人民币	武汉人福生物医药产业投资基金中心（有限合伙）等
E 轮	臻和科技	从事无创为主的肿瘤个体化精准诊疗和伴随诊断	10 亿人民币	国调基金等
战略投资	锐翌生物	专注于人体微生物组前沿技术和研究成果在医学上的转化应用，特别是在肿瘤早筛早诊、病原体微生物诊断等精准医疗领域的应用	\	张江浩成创业投资等

资料来源：动脉橙，各公司官网，华安证券研究所

在高研发投入、高销售费用的激烈竞争下，天然形成了优胜劣汰的市场环境，马太效应愈加明显。未来能够留在市场上的，必然是拥有独家核心技术以及丰富渠道优势的企业，也就使得肿瘤早筛行业进入良性发展的高速车道。

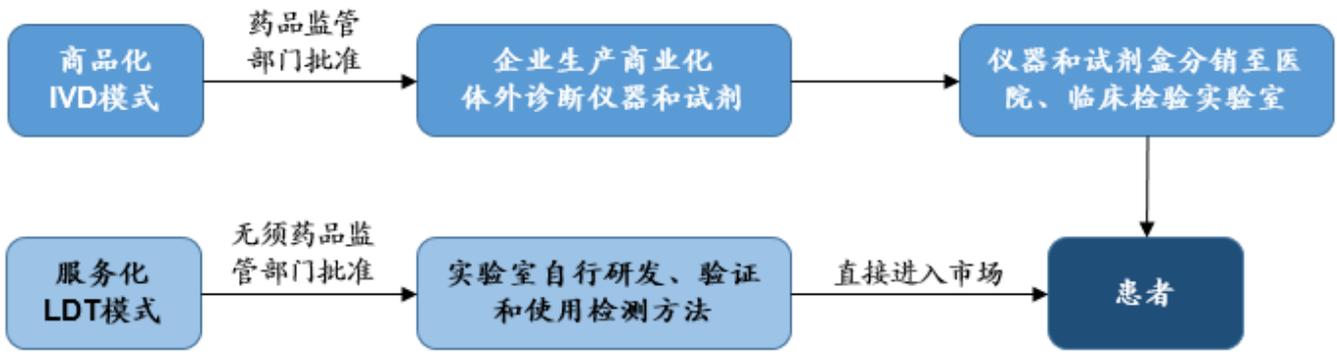
4 肿瘤早筛产品陆续推出，抢夺市场先机

4.1 LDT+IVD——基于液体活检的肿瘤早筛产品落地模式

肿瘤早筛产品落地模式主要有 LDT+IVD 模式。

实验室自建项目（Laboratory developed test, LDT）是指实验室自行研发、验证和使用的检测方法，仅在实验室内部使用，不作为商品出售给其他实验室、医院及个人，且其开展不需要通过药品监管部门的批准。LDT 模式通常应用于特异性较强，难以使用标准化固定配方的商品化检测试剂盒的检测；或是临床应用数量相对较少且实验对象较为局限、难达到临床性能验证要求而无法按照传统的上市监管得到批准的检测。IVD 模式指将经过药品监管部门审批注册的医疗器械和试剂盒产品提供给医疗机构，并由后者服务于终端消费者，产品开发全程均在相关部门的监管下进行，实行严格的质量控制和风险控制。

图表 30 IVD 模式与 LDT 模式比较



资料来源：CNKI，华安证券研究所

目前市场上的肿瘤早筛产品主要以提供服务的 LDT 模式为主，IVD 模式尚未成熟，主要有以下两个原因。一、开发周期长，资金回流不易。由于 LDT 服务由实验室自行研发，对于开发流程及审查时间等没有明确规定，符合资质的实验室完成实验室内技术论证即可对外提供服务；IVD 产品在相关部门的严格监管下，对于审查质控均有严格规定，开发周期较长。肿瘤早筛行业需要高研发投入、高销售费用支出，对资金需求较高，通过 IVD 模式开发产品必定意味着资金回流需要较长时间。二、临床数据要求高，数据收集不易。肿瘤早筛产品若要通过 IVD 注册，需要提供大量临床实验数据做支撑以证明其安全性和有效性，尤其是在肿瘤基因检测方面，国家监管更加严格。

因此，大部分肿瘤早筛企业会选择先通过 LDT 模式向外提供服务，在过程中进行研发资金的补充回流同时收集临床数据，而后再转而开发 IVD 模式，获取产品注册证，进一步扩大市场占有率。

4.2 同类产品竞争激烈，细节决定赢家

目前，市场上的单癌种的肿瘤早筛产品主要以肝癌和结直肠癌早筛产品为主，此外还有少部分泛癌种早筛产品。

肿瘤早筛服务与产品指标解读。同一癌种的早筛产品比较主要关注以下几个指标：一、灵敏度和特异性。灵敏度和特异性越高，说明产品检测性能越好，漏检率和误检率越低，检测结果更值得信赖。二、样本量及样本类型。样本量反映了公司的检测能力，所需样本量越少，说明测序技术的信号捕捉能力越强。样本类型反映了取样的难易程度，有可能会影响客户的依从率。以结直肠癌为例，样本类型为血液的产品可能会比样本类型为粪便的产品更受消费者青睐。三、检测周期。检测周期反映了公司的检测能力和运营能力，检测周期越短，公司的检测能力越强，营运周转也就越快。

图表 31 主要的肝癌及结直肠癌早筛产品

公司	贝瑞基因	泛生子	华大基因	鹧远基因	诺辉健康
产品名	莱思宁	HCCscreen™	华常康™	常乐思®	常卫清®
目标癌种	肝癌	肝癌	结直肠癌	结直肠癌	结直肠癌
落地模式	LDT	LDT	LDT	LDT	IVD
测序平台	NGS	Mutation Capsule™	PCR	NGS	PCR

检测指标	ctDNA 突变, 涵盖核小体分布+片段化特征+拷贝数变异+序列原件等	基因突变+甲基化改变	肠癌相关基因甲基化水平	ctDNA 特异甲基化区域的异常情况	基因突变+基因甲基化检测+血红蛋白检测
核心专有技术	cSMART	Mutation Capsule	-	-	多靶点粪便 DNA (FIT-DNA) 检测技术
相关数据	灵敏度 95.7%, 特异性为 93.1%	灵敏度>92%, 特异性>93%, PPV>35%, NPV>99.6%	腺瘤灵敏度 65%, 肠癌灵敏度 90%, 特异性 89%	进展期腺瘤检测灵敏度大于 95%, 早癌检测灵敏度大于 90%	结直肠癌及进展期腺瘤灵敏度分别达 95.5%及 63.5%; 结直肠癌 NPV 为 99.6%; 结直肠癌及进展期腺瘤 PPV 共为 46.2%
样本类型及样本量	10ml 血液	10ml 血液	5g 粪便	10ml 血液	5g 粪便
检测周期	10 个工作日	7 个工作日	7 个工作日	7-10 个工作日	5 个工作日

资料来源: 各公司官网及招股书, 华安证券研究所

泛癌种早筛产品比较指标与单癌种早筛产品类似, 但由于是面对多癌种的早期筛查, 在关注上述指标的同时, 癌种类型和数量亦是关注指标之一。

图表 32 主要泛癌种早筛产品

公司	易毕恩	博尔诚	吉因加	莱盟君泰	思勤医疗
产品名	早易安®	五大癌症联合早检	OncoET	IvyGene®Plus 泛癌种精准早筛	思康宁™
目标癌种	肝癌、食管癌、肠癌、胃癌	食管癌、肝癌、胃癌、肺癌、结直肠癌	肝癌、卵巢癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌、食管癌、膀胱癌	肝癌、结直肠癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、胆管癌、胰腺癌	100+癌种, 覆盖男性和女性的高发癌症
落地模式	LDT	LDT	LDT	LDT	LDT
测序平台	5hmC 全基因组高通量检测	-	NGS	无创 DNA 甲基化肿瘤检测技术	NGS
检测指标	cfDNA 全基因组 5hmC DNA 羟甲基化含量分布	基因甲基化+蛋白标志物	与肿瘤发生特异性相关的基因突变检测	ctDNA 甲基化	以 ctDNA 突变为核心

核心专有技术	5hmC 全基因组高通量检测技术	-	-	高精准的肿瘤筛查和预后模型	多变量 CRS 技术
相关数据	灵敏度>91% 特异性>93%	5 种癌症单次检出率为 85%-95%，3 次以上检测漏检率、错检率低至 1%	特异性大于 95%	准确性大于 90%	灵敏度 56%（概念验证）-61%（验证集），特异性：99%，组织溯源率 67%
样本类型及样本量	约 8ml 血液	12ml 血液	20ml 血液	静脉血	10ml 血液
检测周期	10 个工作日	7 个工作日	20 个自然日	-	15 个工作日
是否对外提供服务	是	是	是	是	是
续表					
公司	泰莱生物	展行生物	燃石医学	鹏远基因	
产品名	安安盼®	microRNA 肿瘤超早期筛查检测产品	-	-	
目标癌种	肺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、胰腺癌、甲状腺癌、血液肿瘤、食管癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鼻咽癌、脑瘤、嗜铬细胞瘤	肺癌、食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、宫颈癌、乳腺癌	肺癌，大肠癌，肝癌，卵巢癌，胰腺癌，食道癌，胃癌、胆管癌、头颈癌	肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌	
落地模式	LDT	LDT	-	-	
测序平台	-	PCR	NGS	NGS	
检测指标	早期肿瘤释放的微量、特殊的代谢物组合	microRNA	cfDNA 甲基化检测	ctDNA 甲基化	
核心专有技术	MALDI-TOF 技术	-	brELSA™、brMERMAID™	Panseer®	
相关数据	特异性达 98%，平均灵敏度为 92%（针对所覆盖肿瘤早期筛查灵敏度在 77.61-	平均特异性和灵敏度在 85% 以上	-	癌症患者确诊前的血样灵敏度为 94.9%，癌症患者灵敏度为 87.6%。整体特异性为 96.1%。能够比临床诊断	

	99.26%，平均灵敏度不低于 92%)			最多提前四年发现 5 种癌症的微量 ctDNA 甲基化信号	
样本类型及样本量	-	2-4ml 血液	-	-	
检测周期	-	-	-	-	
是否对外提供服务	是	是	否，临床验证阶段	否，临床验证阶段	

资料来源：各公司官网及招股书，华安证券研究所

5 公司对比分析——各有优势，先发者胜

5.1 燃石医学：肿瘤 NGS 检测第一股

燃石医学是一家致力于将 NGS 技术应用于精密肿瘤学领域的高新技术公司，公司成立于 2014 年，于 2020 年 6 月 12 日晚成功登陆美国纳斯达克，成为中国赴美上市的肿瘤 NGS 检测第一股。公司主要业务包括针对晚期癌症患者的基于 NGS 的疗法选择测试以及基于 NGS 的癌症早筛业务。

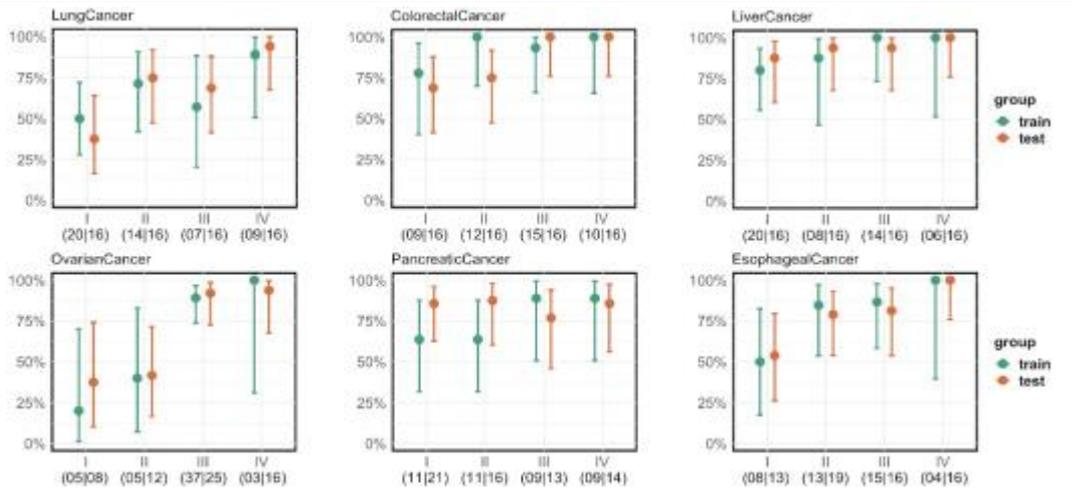
目前，公司的上市业务集中于疗法选择的伴随诊断，肿瘤早筛业务尚处于研发阶段，并未对外提供服务，但其早期数据已获得广泛关注。

5.1.1 肿瘤早筛业务布局

目前，公司正在开发的泛癌种早筛服务来自于最初的肺癌早筛产品。从最初的肺癌，到肺癌，肠癌和肝癌的 3 癌早期检测，再升级为肺癌，大肠癌，肝癌，卵巢癌，胰腺癌和食道癌的 6 癌测试，最终目标是升级为全癌种检测，同时在确定组织起源方面提高准确性。

2019 年 AACR 年会上，燃石医学公布了肺癌早筛探索的研究数据。已有数据表明，针对 I、II、III 期非小细胞肺癌患者和健康人群，达到了 64%、80%、87% 的敏感性和 96% 的特异性，显著优于当时报道过的基于血液的肺癌早筛平台。在 2020 年 1 月召开的 AACR 液体活检峰会上，燃石医学发布了基于 ELSA-seq 的 3 癌早筛部分早期数据。在健康受试者中特异性为 95% 的设定下，ELSA-seq 在肝癌患者、结直肠癌患者及肺癌患者的独立验证集中分别可达 90%、89% 及 66% 的敏感性。基于上述结果及其他未发布数据，北京时间 2020 年 5 月 7 日，公司宣布将于多家临床研究机构合作，正式启动中国首个超万人前瞻性泛癌种早筛研究“PREDICT”，预期纳入超过 14000 例受试者，拟覆盖 9 个癌种（增加胃癌、胆管癌、头颈癌），这也意味着燃石医学泛癌种早筛项目正式进入了临床验证阶段。下表列出了在特异性为 98.3% 的灵敏度下，6 癌早筛的检测灵敏度。

图表 33 6 癌种早筛灵敏度情况



资料来源：燃石医学招股说明书，华安证券研究所

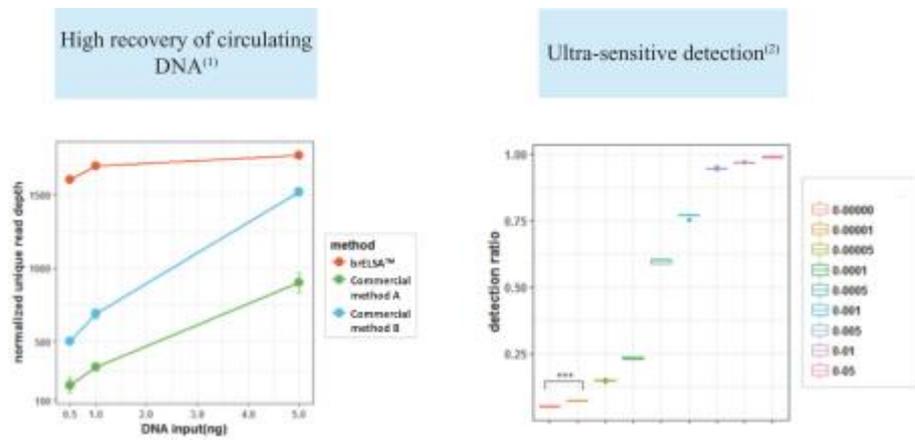
5.1.2 专有技术 brELSA™和 brMERMAID™

对于癌症早筛业务，公司主要通过检测 DNA 甲基化的变化来检测早期癌症，且已建立了 brELSA™和 brMERMAID™两项专有技术。两种技术的结合能够实现高灵敏度、准确稳健的早期癌症检测结果，与全球领先的癌症检测结果相当。

一、专有的文库制备技术——brELSA™

BrELSA™是燃石医学专有的用于早期癌症检测的靶向 DNA 甲基化文库制备技术，可显著提高可测序 DNA 片段的转化率并最大限度地保存；同时，该项技术增强了致病意义的甲基化位点的捕获能力，使得小至 5-10 毫克的液体活检样本也可用来制备测序文库。下图显示了 brELSA™与两种市售试剂盒相比，在文库制备和测序中循环 DNA 回收率更高。高回收率和深度测序有助于实现更高灵敏度，检测限低至 0.001%。

图表 34 brELSA™技术与市售试剂盒循环 DNA 回收率比较

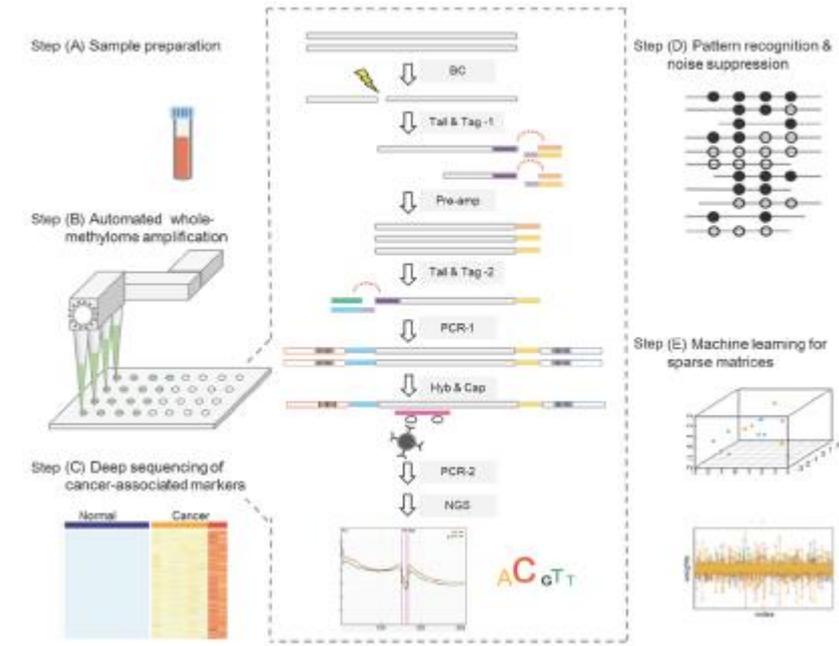


资料来源：燃石医学招股说明书，华安证券研究所

二、专有的生物信息学和统计算法——brMERMAID™

BrMERMAID™是燃石医学专有的生物信息学和统计算法，可用于多种类型癌症的早期检测。通过不断使用真实世界的临床样本训练该技术，使得其在整合其他临床样本数据时能够持续改进性能。

图表 35 结合了 brELSA™和 brMERMAID™的早期癌症检测工作流程



资料来源：燃石医学招股说明书，华安证券研究所

5.1.3 公司肿瘤早筛业务亮点

泛癌种早筛项目进展顺利，已进入临床验证阶段。公司启动中国首个超万人前瞻性泛癌种早筛研究“PREDICT”，覆盖癌种数进一步增加，一旦泛癌种项目能顺利上市，预计将会极大地促进公司肿瘤早筛业务发展。

5.2 泛生子：肝癌早筛产品或 FDA 突破性医疗器械认证

泛生子成立于 2013 年，总部位于北京，于 2020 年 6 月 19 日成功在纳斯达克上市，是中国领先且发展迅速的精密肿瘤学平台公司。专门从事癌症分子谱分析，并利用分子生物学和数据科学领域的先进技术来转变癌症治疗方法。

公司通过癌症早期筛查、癌症诊断和监视、药物开发三大部门对外提供诊断及服务，涵盖癌症早筛、诊断和治疗建议、持续监测和持续治疗全周期。截止到 2020 年 3 月，公司营收均来源于诊断和监测以及药物开发服务，癌症早筛业务处于早期发展阶段。

5.2.1 肿瘤早筛业务布局

5.2.1.1 HCCscreen™——肝癌早筛先行者

公司的肝癌早筛检测 HCCscreen™采用液体活检的方法，从无症状的乙型肝炎病毒（HBV）阳性个体的表面抗原（HBsAg）中鉴定原发性肝癌（HCC）。公司对该测试持续进行前瞻性队列研究，随着研究进程深入，检测标记物及队列研究不断优化，可分为三个阶段。

阶段一：HCCscreen™同时检测分析 ctDNA 和蛋白质生物标志物。在一项初步的无症状 HBV 携带者临床研究中，HCCscreen™需从非 HCC 患者中识别出 HCC 病例，两种检测标记的结合使得 HCCscreen™在有肝结节和/或血清 AFP 水平升高的训练队列中，敏感性为 85%，特异性为 93%。

阶段二：优化临床研究样本。在 331 名于 AFP 血液检查或超声检查中均正常的无

症状 HBV 携带者的前瞻性队列中进一步验证。HCCscreen™在该试点研究队列中实现了 100%的敏感性，94%的特异性和 17%的 PPV。其中，在随访中被诊断为 HCC 的 4 例均为早期。本结果已于 2019 年 3 月发表在 PNAS 上，根据弗若斯特沙利文，这是截止至 2020 年 6 月中国唯一发表的关于肝癌早筛的前瞻性研究。

阶段三：优化液体活检技术，在相同的 ctDNA 样本中同时检测基因突变和甲基化改变。优化后的 HCCscreen™检测在已进行的多个队列中显示出 88%-95%的敏感度以及 94%-97%的特异性。公司正在进行一个超过 4500 名 HBsAg+个体的多中心前瞻性队列研究，已开展 2000 人的前瞻性验证队列。根据其中一个中心的初步随访数据显示，HCCscreen™展示出 92%的敏感性，93%的特异性和 35%的 PPV，99.6%的 PPV，且发现的大多数 HCC 病例处于早期(小于 3cm)。预计于 2020 年末完成 2000 名患者前瞻性队列的完整数据收集，并于 2021 年启动其余 2500 人的注册报证临床队列研究。

图表 36 甘预 (HCCscreen™) 宣传产品图



资料来源：泛生子公司官网，华安证券研究所

目前，HCCscreen™肿瘤早筛业务已对外通过 LDT 提供服务，未来几年将会持续推进国家药监局的 IVD 注册证申请。公司被批准加入由科技部牵头的 2020 年国家重大科学技术项目之一——“艾滋病、肝炎和其他重大传染病的控制与预防”，负责鉴定和开发用于早期肝癌检测的生物标志物，并验证肝癌早期筛查测定产品。根据公司招股书，通过此项目开发的任何产品都将获得国家药监局的绿色通道快速通道审查资格，预期将会加快推荐 HCCscreen™肝癌早筛服务的获证。

海外方面，2020 年 9 月 30 日，美国 FDA 授予 HCCscreen™“突破性医疗器械”（Breakthrough Device Designation）认定，属于国内肿瘤精准医疗行业首例。获得这一认定将极大加速 HCCscreen™在美国的研发和审查进程，且获批后可被医保覆盖达成大规模临床应用。

5.2.1.2 专有技术 Mutation Capsule™

针对肿瘤早筛，泛生子开发了早期筛查技术 Mutation Capsule™，能够在一管样品的一个反应中检测基因组突变和甲基化改变。

其独特优势在于，Mutation Capsule™技术不仅可检测基因变异集，还可以检测包括 SNV、Indel 等简单突变以及易位、HBV 整合、CNV 和甲基化变化等复杂突变，可在最少样品需求的情况下对 ctDNA 标志物进行全面分析。同时，该技术还支持对一份 ctDNA 样品进行多次测试，而不必拆分样品并牺牲灵敏度。通过添加 DNA 条形码并扩

增 ctDNA 生成 Mutation Capsule™文库 (“MC 文库”), 可支持在不同生物标志物上进行多达十项测试, 且 MC 库中每个测试的灵敏度等同于在原始 ctDNA 样品上进行初始测试。即一项研究中收集的样品和临床结果可能有益于多项研究, 大大节省了与未来临床研究相关的时间和成本, 提高研发工作效率。

此外, MC 库支持扩增和基于杂交的捕获, 能够研究各种面板大小; 添加到 ctDNA 分子中的 DNA 条形码可过滤掉扩增和测序中的假阳性突变。

图表 37 不同测序技术的比较

	Mutation Capsule™	基于杂交的 ctDNA 测序	基于扩增的 ctDNA 测序
可检测的突变类型	SNV, 插入缺失, 复杂突变 (CNV, HBV 整合, 易位等)	SNV, 插入缺失, 复杂突变	SNV, 插入缺失
甲基化改变	与突变并行检测	对突变单独反应	对突变单独反应
面板尺寸范围	从小到大	大	小
小面板的目标对准率	高	低	高
高 GC 区域 (例如 TERT 启动子区域)	与正常 GC 区域可比并可并行放大	更低的覆盖率	低得多的覆盖率, 需要在单独的反应中放大
试剂费用	低	高	低
测序通量	灵活	高	低
支持多种测试, 可供将来研究	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	不, 一个样本仅支持一项测试

资料来源: 泛生子招股说明书, 华安证券研究所

5.2.1.3 后续产品研发推广计划

根据泛生子招股说明书, 在接下来的 3-5 年中, 公司将把研发工作集中于肿瘤早筛业务, 包括肝癌、肺癌、胃癌和泛癌肿的早期筛查, 并推进 IVD 产品的国家药监局注册工作。预计未来泛生子肿瘤早筛业务将会以一个较快的速度持续推进。

图表 38 泛生子后续产品布局计划



资料来源：泛生子公司官网，华安证券研究所

5.2.2 商业推广及销售渠道

肿瘤早筛业务的商业推广主要有以下三种模式：一、与体检中心合作。通过与爱康医疗集团达成合作协议，通过爱康旗下的体检中心在全国范围内推广并提供肝癌早筛服务。二、政府采购。通过与政府合作，提高政府相关部门和公众对肿瘤早筛的认识和使用。例如，2020年11月27日，泛生子宣布与无锡市政府达成战略合作，并发布了一项由国家癌症中心指导、无锡市政府牵头的公共卫生计划“肝癌早筛综合防控项目”正式启动。在本次项目过程中，泛生子 HCCscreen™将在三年内为本地 15 万肝癌高危人群提供检测及综合防控。三、开辟医院市场。2021年1月6日，泛生子宣布与中国生物制药旗下子公司正大天晴药业集团股份有限公司就基 HCCscreen™签署中国独家战略合作协议，开辟医院市场。正大天晴作为中国顶级药企，拥有成熟的销售经验及覆盖全国的肝病药物医院市场资源，将助力 HCCscreen™快速打开医院市场。

至此，在现有体检机构及政府民生项目基础上，泛生子实现了三大商业推广路径布局，将进一步提升 HCCscreen™在中国癌症早筛市场的渗透率和普及率。

图表 39 泛生子与正大天晴签约仪式现场图



资料来源：泛生子公司官网，华安证券研究所

在销售渠道上，公司拥有强大的销售和市场营销团队，采用直销和分销的形式为医生、患者及其他客户提供支持。

从直销渠道上看，公司成立了专门的早筛服务销售团队进行业务推广。基于认为肿瘤早筛服务作为体检和健康评估计划的检测项目之一具有重大潜力，销售团队主要专注于体检中心和企业的推广。在对待客户及电子商务经验上，销售团队具有丰富的经验，因此肿瘤早筛服务的客户将有很大一部分是通过网络平台获得的个人客户。在进院上，从 2017 年至 2020 年 3 月 31 日，公司已为中国大约 510 家医院的患者提供产品和服务。虽然目前提供的主要仍是诊断和监测服务，但销售渠道的铺开以及与医院端的良好合作关系，亦为后续肿瘤早筛服务及产品的入院打下良好基础。分销形式主要用于诊断及监测服务销售 IVD 产品，便于快速渗透到中国的三四线城市。截至 2020 年 3 月 31 日，公司已通过大约 30 个中国分销商出售产品，提供了广泛的销售网络。一旦肿瘤早筛 IVD 产品获国家药监局批准，分销模式能迅速应用于早筛产品的销售，加速推广进程。

5.2.3 公司肿瘤早筛业务亮点

公司未来 3-5 年内会将研发重心放于肿瘤早筛业务，肿瘤早筛条线预计会取得较快发展。目前公司已成功以 LDT 服务方式推出肝癌早筛产品 HCCscreen™，下一步是加快 IVD 获证步伐。国内预期 2023 年肝癌早筛试剂盒在 NMPA 获批上市，在美国已获 FDA 突破性医疗器械认定的测试，研发和审查进程将大大加快。

与正大天晴合作，成功开辟 HCCscreen™检测的医院市场。三大商业推广路径的布局完成将会进一步促进 HCCscreen™的渗透率。

5.3 贝瑞基因：肝癌早筛产品莱思宁发布

贝瑞基因是一家以自主研发为核心的创新性生物科技公司，始终致力于基因测序技术向临床应用的全面转化。在肿瘤早筛业务上，2017年贝瑞基因发起设立子公司和瑞基因，和瑞基因全面继承了贝瑞基因的肿瘤业务。

5.3.1 肿瘤早筛业务布局

5.3.1.1 临床级肝癌早筛检测——莱思宁（Liver Screening）

2018年开始，和瑞基因与国家肝癌科学中心和广州南方医院联合发起了全球首个万人大队列的肝癌早筛前瞻性临床研究项目 PreCar，在2020年的 CSCO 上，基于多视点超万人次的临床数据进一步表明，PreCar 的肝癌早诊预警方案特异性和灵敏度显著提高，特异性可以超过 97%，灵敏度超过 95%。特别是对于极早期和早期的肝癌诊断，与甲胎蛋白（AFP）和异常凝血酶原（PIVKA）相比，a 期的肝癌诊断的效能相对比 AFP 提高了 3 倍，而相对 PIVKA 提高了近 70%。2020 年 8 月，莱思宁正式发布。

莱思宁是和瑞基因旗下一项临床级肝癌早筛检测。依托于大型前瞻性临床队列研究成果，根据万人随访队列基因组及临床信息大数据，通过高通量全基因组测序，涵盖核小体分布、片段化特征、拷贝数变异、序列原件等多维度数据，构建了符合中国人群的肝癌早筛全基因组特征模型。产品可区分肝硬化和早期/极早期肝癌，灵敏度和特异性高达到 95.7% 和 93.1%。根据公司官网，产品可比传统检测方法提前 6-12 个月预期肝癌风险，为高危人群争取宝贵时间。

5.3.1.2 后续产品布局

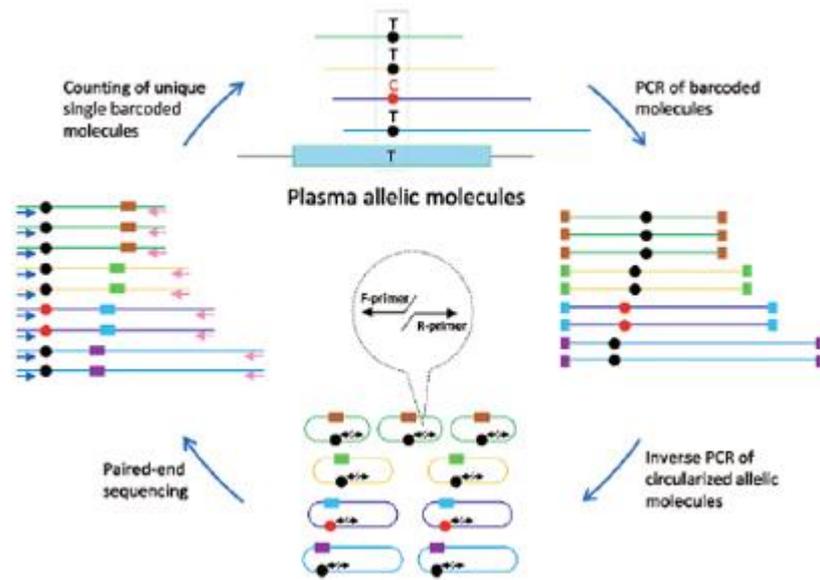
目前，公司与北京大学人民医院联合正在开展“肺癌早筛血浆标志物研究”的临床研究项目。通过将基因测序与现有影像学等多种检测手段结合，构建多组学分类模型辅助判别肺结节良恶性，有望极大地提高肺癌、特别是早期肺癌的诊断水平。未来，公司计划在三到五年内交付 5-8 种中国高危高发肿瘤的早筛早诊研究成果并产业化落地。

5.3.2 专有技术——cSMART

和瑞基因拥有国内和国际自主知识产权的 cSMART 技术，完美解决了 ctDNA 随机片段化的问题。

针对 ctDNA 随机片段化这一特点，cSMART 技术可将血液中的全部游离 DNA 首尾相接，进行环化，形成一个闭合的环状结构。而后在突变位点附近设计一对背靠背式的引物。与传统面对面式 PCR 引物不同，这对引物朝向相反，基于 DNA 片段已经连接成闭合的环，这对背靠背式引物也能够完成 PCR 扩增。由于这对背靠背式的引物实际上只结合到 DNA 片段上的一个区域，因此只要 ctDNA 包含这一个区域，就能够检测到，从而解决了 ctDNA 随机片段化的问题。

图表 40 cSMART 技术原理图



资料来源：贝瑞基因公司官网，华安证券研究所

5.3.3 公司肿瘤早筛业务亮点

贝瑞基因将肿瘤早筛业务分出投资成立子公司，足可见公司对于肿瘤早筛业务的重视和发展力度，目前已上市肝癌早筛检测莱思宁。基于公司在伴随诊断领域的技术和渠道积累，肿瘤早筛业务有望成为新的增长点。

5.4 诺辉健康：肠癌早筛产品常卫清获证

诺辉健康成立于 2015 年，是中国结直肠癌筛查市场的开创者，也是中国癌症早筛的引领者和居家检测的开创者。2020 年 11 月 9 日，国家药监局批准了诺辉健康结直肠癌早筛产品常卫清®的创新三类医疗器械注册申请，次日诺辉健康便向港交所递交了招股说明书，2021 年 2 月 18 日，诺辉健康正式在港交所挂牌上市。目前，公司在北京和杭州分别拥有北京诺安实验室以及杭州诺康实验室，广州诺辉实验室将于 2021 年第一季度全面投入运作。

5.4.1 肿瘤早筛产品布局情况

图表 41 诺辉健康产品设计图



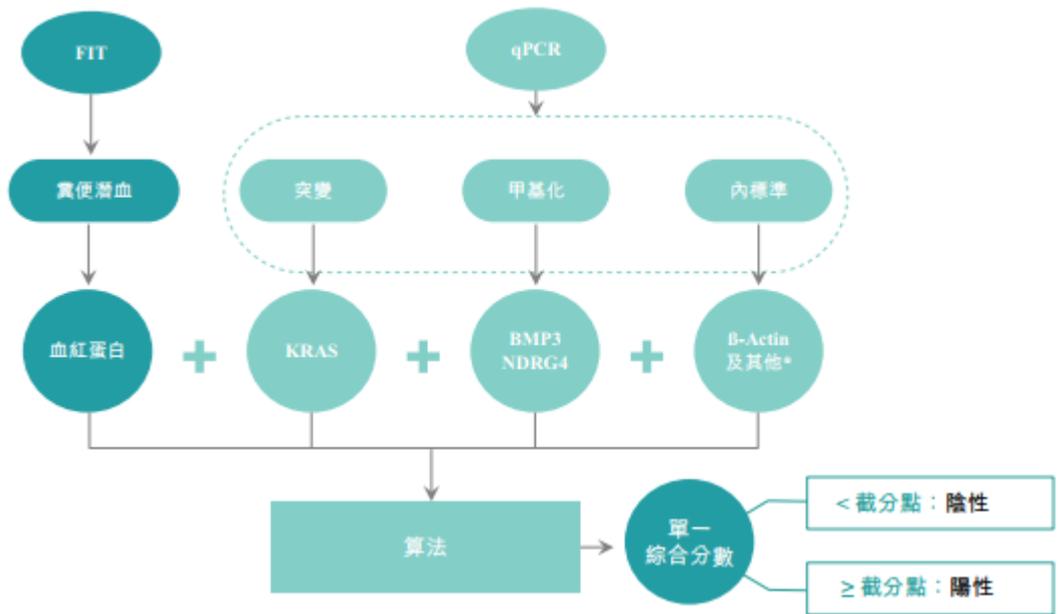
资料来源：诺辉健康招股说明书，华安证券研究所

5.4.1.1 核心肠癌早筛产品——常卫清

常卫清为诺辉健康旗下的一种专有非侵入性粪便测试产品，利用多靶点粪便 DNA (FIT-DNA) 检测方法测试与结直肠癌及癌前腺瘤有关的 DNA 及血红蛋白生物标记，通过专有数据库及算法将基因突变、基因甲基化及血红蛋白结果合并进行实验室分析。

常卫清采用多靶点粪便 DNA (FIT-DNA) 检测技术。一、基因突变检测技术。综合使用 TaqMan 探针及 ARMS 方法，测试自粪便样本提取的 DNA 中的 KRAS 基因的 7 种特定突变，加上高特异性、热启动 Taq 聚合酶及 PCR 过程，常卫清能具体识别单碱基突变。同时利用多重 PCR 分析内标准基因。二、基因甲基化检测技术。TaqMan 引物及探针专门检测 BMP3 及 NDRG4 基因启动子附近的 CpG 位点，可特异性地与甲基化且并无化学活性的序列结合以在 PCR 过程中产生信号。此外还分析已纯化 DNA 中的内标准基因（上述三种基因标有不同的荧光信号并放置于测试不同波长的管道内）。三、血红蛋白检测。于癌症发展过程中，结肠出血的概率增大，红细胞释放的血红蛋白可于粪便中检出。结肠上皮细胞每 3-8 天脱落或代谢至粪便，通过粪便 FIT-DNA 测试得以提纯分析粪便中的 DNA，从而提供结直肠癌及进展期腺瘤相关信号。

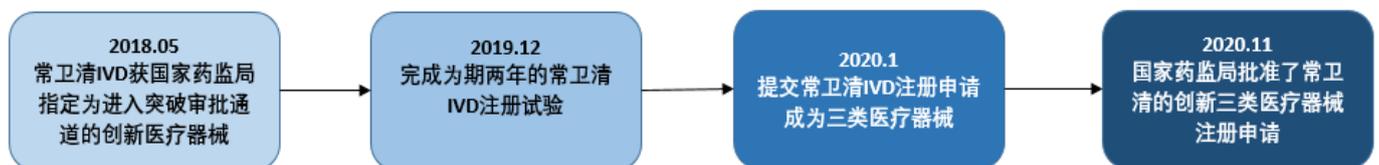
图表 42 常卫清测试技术图解



资料来源：诺辉健康招股说明书，华安证券研究所

其他技术优势包括：一、专有的 DNA 提取技术。在高复杂性的粪便样本中纯化可评估的 DNA 成功率高达 99.4%。二、专有的样本稳定技术。可将 DNA 及血红蛋白于室温下保存长达 7 日，便于样本的收集和寄送。三、庞大数据库。针对亚洲特定结直肠癌甲基化谱建立专有的庞大数据库，收集逾 100000 个临床粪便样本设计甲基化特异性 PCR 探针。四、进阶风险评估算法。用于癌症筛查中诠释常卫清的 FIT-DNA 数据，换算为单一阳性或阴性报告结果，从而有效检出结直肠癌及癌前腺瘤。公司亦向国家药监局提交将风险评估算法注册为二类医疗器械的申请，该风险评估算法正在获取国家药监局的注册证书。

图表 43 常卫清 IVD 注册时间表



资料来源：诺辉健康招股说明书，华安证券研究所

常卫清是中国首个被指定为国家药监局创新医疗器械突破审批通达的癌症筛查测试及首个获国家药监局批准的分子癌症筛查测试，为中国目前唯一能够测试癌前病变（如进展期腺瘤）的癌症筛查测试。在《中国结直肠肿瘤早诊策略专家共识》中，常卫清是多靶点粪便检测唯一的推荐产品。

在注册临床试验中，共有 5881 名受试者入组，常卫清对结直肠癌及进展期腺瘤的灵敏度分别为 95.5% 及 63.5%（对结直肠癌 1、2、3、4 期及未知阶段的具体灵敏度为 96.8%、97.5%、96.2%、96.4% 和 86.3%），整体特异性为 87.1%。对结直肠癌的 NPV 为 99.6%，对结直肠癌及进展期腺瘤的 PPV 合共为 46.2%。基于公开数据，此结果为

全球业内最佳。

5.4.1.2 后续跟进产品及研发管线

宫证清是一款非侵入性家用型尿液宫颈癌筛查测试，主要包括家用型采样盒及在实验室进行的测试服务。其采用磁珠 DNA 提取技术自尿液样本中提取 HPV DNA 及人体 β -actin DNA，采用灵敏度高、特异性强的单管多重 PCR 荧光技术，同时测试十四种高风险 HPV 基因型并识别基因型 HPV16 及 HPV18，人体 β -actin 基因用作监测测试流程的内参基因。公司预期将于 2021 年展开宫证清 (IVD) 的注册试验，计划完成注册试验后向国家药监局提交三类医疗器械注册申请。

公司另拥有两款免疫检测产品噗噗管和幽幽管。噗噗管是一种专有的非侵入性粪便 FIT 结直肠癌筛查产品，将样品的采集、稀释及 FIT 测试融为一体，用于测试与结直肠癌相关的血红蛋白生物标志物，发现结直肠癌高风险人群，是获国家药监局批准的用于结直肠癌筛查的首款自检 FIT 筛查产品。产品使用 FIT 双抗体夹心层技术测试粪便中的血红蛋白。若样本中含有血红蛋白，血红蛋白将与带有标记的抗血红蛋白抗体结合，形成抗原抗体复合物。通过该反应分析粪便中的血红蛋白数量测试结直肠癌。其针对初级结直肠癌筛查市场，价格合理，有利于提升结直肠癌初筛的渗透率。由于用户可居家测试，数分钟内就可读取结果，使用噗噗管的 FIT 测试的依从率比使用结肠镜提升了 33.7 个百分点。同时，噗噗管一致率达 98.35%，而其他医院使用的标准 FIT 测试对结直肠癌的灵敏度一般约为 70%。基于噗噗管的显著优势，根据诺辉健康招股说明书，噗噗管是 2019 年中国最畅销的自检 FIT 产品（从销量和收入来说）。

幽幽管是针对幽门螺杆菌的粪便自检胃癌筛查产品，方便居家使用，五分钟内即可读取测试结果。与噗噗管类似，幽幽管利用双抗体夹层技术测试粪便中的幽门螺杆菌，膜状试条预先固定鼠形抗幽门螺杆菌抗体，定性测试人体粪便样本中的幽门螺杆菌。若样本含有幽门螺杆菌抗原，则预先固定的鼠形抗幽门螺杆菌抗体将捕获幽门螺杆菌抗原，在测试线区域形成一条红线，指示结果为阳性。公司已于 2020 年完成幽幽管的注册试验，计划在 2020 年底前向国家药监局提交三类医疗器械注册申请。

除上述提到产品外，公司仍有三款尚未披露的处于早期开发的产品，研发产品线条如下图所示。

图表 44 诺辉健康产品研发管线

产品	适应症	样本类型	技术	全球 权力	开发阶段				
					早期开发	后期开发	注册试验	提交 国家药监局	国家药监 局批准
常卫清	结直肠癌	粪便	FIT-DNA	√	[Progress bar from Early Development to Submission]				
噗噗管	结直肠癌	粪便	FIT	√	[Progress bar from Early Development to Submission]				
幽幽管	胃癌	粪便	免疫技术	√	[Progress bar from Early Development to Registration]				
宫证清	宫颈癌	尿液	qPCR	√	[Progress bar from Early Development to Registration]				
其他产 品	未披露	未披露	多组学 (包 括 NGS 及 蛋白质组 学)	√	[Progress bar from Early Development to Registration]				

资料来源：诺辉健康招股说明书，华安证券研究所

5.4.2 商业化推广渠道

公司全面铺开销售渠道。以直接销售为主，主要通过医院和体检中心提供常卫清，通过保险公司、药房及网上渠道提供噗噗管；以间接销售为辅，通过建立的稳健的销售及分销网络，覆盖了中国 119 个城市。以下主要介绍直销渠道。

(一) 医院。公司于医院推广的癌症筛查测试主要为常卫清。根据招股说明书，截至最后实际可行日期，常卫清在中国已获得数千位临床医生推荐。截至 2020 年 6 月 30 日，公司已与 296 家医院合作。

(二) 体检中心。公司与中国领先的体检中心建立业务合作关系，推广常卫清及噗噗管。截至 2020 年 6 月 30 日，已与 233 家体检中心及分店合作。例如，公司从 2015 年起与中国最大规模的连锁体检中心之一爱康立合作，推广结直肠癌筛查产品。

(三) 保险公司。公司通过与保险公司合作来推广常卫清及噗噗管。形式通常为保险公司购买产品并提供给客户协助其监测被保险人的健康状况，同时推广癌症筛查。通过保险公司庞大的客户平台及服务实力推广结直肠癌筛查产品。截至 2020 年 6 月 30 日，公司已与共 35 家保险公司合作。

(四) 药房。公司通过药房向大众零售用户提供常卫清、噗噗管等产品，截至 2020 年 6 月 30 日，已与共 56 家零售药房、284 家医院药房合作。

(五) 线上渠道。公司通过互联网医疗平台（如企鹅杏仁及平安好医生）直接向终端客户提供产品，以此扩大具有健康意识的庞大客户群。

图表 45 诺辉健康销售及分销网络



资料来源：诺辉健康招股说明书，华安证券研究所

5.4.3 公司肿瘤早筛业务亮点

产品互补，研发管线丰富。诺辉健康专注肿瘤早筛业务，具有丰富的产品研发管线。其中，常卫清及噗噗管面对结直肠癌早筛的不同人群，具有良好的产品互补作用。健康人群通过价格合适、方便快捷的噗噗管进行结直肠癌初步筛查，结果证明为高风险者可通过灵敏度更高、特异性更好的常卫清进行进一步筛查，完美解决不同阶段不同风险人群的筛查需要。同时，常卫清及噗噗管均获得中国抗癌协会 2018 年的指引推荐于结直肠癌筛查中使用。

常卫清获中国癌症早筛第一证，为后来者树立了包括专有技术、优越临床数据、大量监管障碍、具有高端拓展性的实验室运营在内的极高的准入壁垒。由于 IVD 获证需要大量临床数据验证，所需时间较长，常卫清获得了时间上的先发优势。在竞争对手进入的时间内，常卫清足以建立和巩固在中国结直肠癌筛查上的领导地位，同时不断对产品进一步改进。

5.5 鹧远基因：发展迅速的肿瘤早筛成长性公司

上海鹧远生物技术有限公司（鹧远集团）创立于 2014 年，旗下拥有“鹧远基因”和“鹧远健康”两个子品牌，致力于主要基于高通量测序的先进技术的开发和在肿瘤早期筛查和精准诊断方面的应用和推广。2016 年 8 月公司获得礼来亚洲领投的 2000 万美元 A 轮融资，2018 年 3 月完成松禾资本和景旭资本领投的 6000 万美元 A+轮融资，2020 年 12 月，完成由中金资本旗下的中金启德创新生物医药基金领投的近 10 亿元 B 轮融资。

5.5.1 肿瘤早筛产品布局

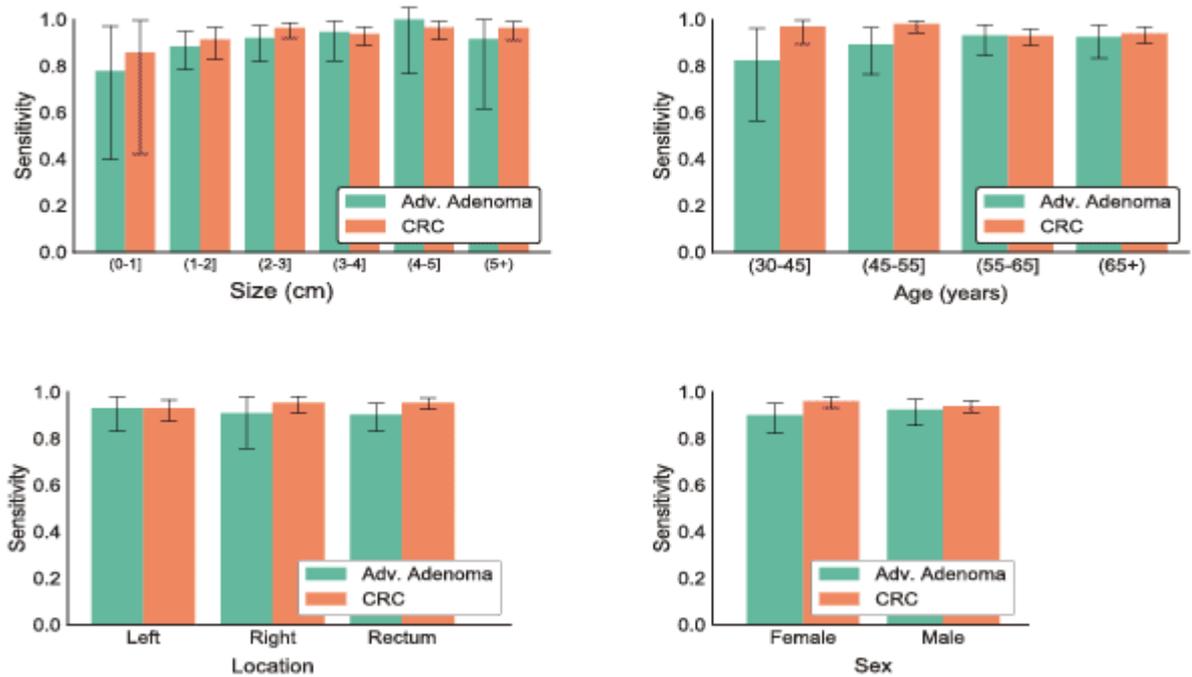
5.5.1.1 常乐思® (ColonES®) 肠癌早筛无创甲基化检测

常乐思®是一款检测外周血液中 ctDNA 特异甲基化区域的异常情况进行结直肠癌及癌前病变筛查的产品。基于高通量测序技术平台，利用甲基化单倍型分析和检测国际

专利技术,有效捕捉和放大血液中微量癌症甲基化信号,分析受检者血液中携带的 1,000 多个 ctDNA 特异性甲基化区域情况(包括 APC2、BUB3、Sept9 等)。经过已建立的大数据智能分析模型计算,得出信号综合评分,可评估受检者当下罹患早期结肠癌、结肠直肠癌前病变的风险程度。根据公司官网,常乐思目前已完成了万例样本数据的挖掘分析,一千多例真实世界临床样本验证。

相较于市面上其他肠癌筛查产品,常乐思有以下优势。一、检测范围广,一次检测包括 Septin9 在内的 1000+个甲基化区域,降低漏检率。二、灵敏度高,进展期腺瘤检测灵敏度大于 95%,早癌检测灵敏度大于 90%;且不仅能筛查早癌,还能筛查进展期腺瘤这样的癌前病变。三、相较于传统肠镜、胶囊肠镜,常乐思安全无创,无并发症;相较于粪便隐血检测等以粪便为样的检测,常乐思®只需一管血即可,对用户来说可能会具有更高的依从性。

图表 46 常乐思针对不同部位不同大小的腺瘤/肠癌或不同年龄阶段、性别受检者的检出率数据



资料来源: 鹍远基因公司官网, 华安证券研究所

2020年4月21日,常乐思®(ColonES®)完成了FDA专家委员会第二轮预审会议。根据公司官网,鹍远基因计划于2020年下半年启动常乐思®在美国的FDA锁中心注册临床研究,已经招募了100多个临床研究中心参与,更具体临床研究计划尚未披露。FDA批准上市后,常乐思®或将成为唯一一种基于血液且能够检测进展期腺瘤和早期肠癌的非侵入性检测技术。

5.5.1.2 泛癌种早筛进展

2020年7月21日,Nature Communication发表了由复旦大学泰州健康科学研究院陈兴栋、金力等学者领衔与鹍远基因共同合作的研究成果“Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test(血液无创检测可以比常规诊断提前四年发现癌症)”。通过对泰州队列的部分血液样本进行了长

期的系统的癌种早筛检测，研究发现对于结直肠癌、食管癌、肝癌、肺癌和胃癌五种常见癌症，利用鵑远基因原创研发的 ctDNA 甲基化多癌筛查技术 PanSeer® 方法，可实现比临床诊断提前 4 年发现血液中的微量肿瘤甲基化信号。

泰州队列由复旦大学牵头，于 2007 年开始建设。此次发表的研究成果，纳入了 191 个在采样时间点 1-4 年后确诊肿瘤的病人血液样本，以及 223 个在当地医院确诊后采集的肿瘤病人血样，并遵循严格的 1:1 匹配原则，选取 414 个随访超过 10 年且未被诊断为肿瘤的病人样本作为对照人群。

在一个独立的测试样本集中，该研究团队在 207 个健康对照样本重现 96% 的特异性的前提下，在 113 个确诊后采集的病人样本上达到了 88% 的敏感性。在 98 名未确诊之前 1-4 年采集的样本中，PanSeer® 技术达到了 95% 的检测敏感性

图表 47 鵑远基因泛癌种早筛测试性能

Category	Total	Training Set			Test Set		
		# of Samples	Specificity (%; 95% CI)	Sensitivity (%; 95% CI)	# of Samples	Specificity (%; 95% CI)	Sensitivity (%; 95% CI)
Healthy	414	207	94.7 (90.7-97.3)		207	96.1 (92.5-98.3)	
Post-diagnosis	223	110		88.2 (80.6-93.6)	113		87.6 (80.1-93.1)
Pre-diagnosis	191	93		91.4 (83.8-96.2)	98		94.9 (88.5-98.3)
0-1 yr. before diagnosis		22		100 (84.6-100)	21		95.2 (76.2-99.9)
1-2 yr. before diagnosis		21		90.5 (69.6-98.8)	23		95.7 (78.1-99.9)
2-3 yr. before diagnosis		19		94.7 (74.0-99.9)	31		93.6 (78.6-99.2)
3-4 yr. before diagnosis		31		83.9 (66.3-94.6)	23		95.7 (78.1-99.9)

资料来源：鵑远基因公司官网，华安证券研究所

2021 年 1 月 11 日，英国健康医疗网站 Healthinnovations 发布了“2020 年十大健康领域创新”榜单，鵑远基因研发的泛癌种早筛技术名列第四，成为全球癌症早筛唯一入选企业。

5.5.2 专有技术——PanSeer®

PanSeer®是由鵑远基因原创研发的国际专利技术，可以针对循环血液中低量的 ctDNA 甲基化信号的高通量进行高效捕获富集，并精准定量关联分析微量的肿瘤信号存在和溯源。PanSeer®利用高效连接，单端锚定，和单分子标记物的组合，有效克服 DNA 起始量低，传统 NGS 方法流程复杂，模版丢失情况严重等困难，使得在 ctDNA 含量极低的早期癌症病人样本中亦可成功应用。

PanSeer®相对性的新型数据分析的方法，利用 ctDNA 甲基化片段化信号、关联紧密度和单倍型量化指标，使得检出信号更灵敏更特异，适合 ctDNA 的应用场景。

5.5.3 公司亮点

常乐思 FDA 申报进展顺利。鵑远基因肠癌早筛无创甲基化检测常乐思®已完成了 FDA 专家委员会第二轮预审会议，并计划于 2020 年下半年启动常乐思®在美国的 FDA

锁中心注册临床研究。FDA 批准上市后，常乐思®或将成为唯一一种基于血液且能够检测进展期腺瘤和早期肠癌的非侵入性检测技术。

5.6 Exact Sciences：结直肠癌筛查产品先行者

Exact Sciences 成立于 1994 年，位于威斯康星州麦迪逊市，并与 2001 年在纳斯达克上市，是一家从早期癌症检测到治疗指导和监测全程为客户提供解决方案的高新技术公司。作为癌症检测的领导者，公司致力于通过领先的产品组合提供更早的检测和治疗指导，帮助人们应对癌症挑战。

公司与梅奥诊所(Mayo clinic)密切合作，目前拥有针对结直肠癌的多靶点粪便 DNA 测试产品 Cologuard®，并计划在此基础上解决广泛的癌症筛查挑战，同时通过 Oncotype IQ 测试帮助患者进行治疗决策的选择。

5.6.1 肿瘤早筛业务布局

5.6.1.1 结直肠癌筛查产品 Cologuard®

Cologuard®是一项经 FDA 批准的用于结直肠癌筛查的无创多靶点粪便 DNA 早筛产品。其基于生物学、化学和分子生物学原理开发，通过强大的技术组合进行方便高效的癌前病变和结直肠癌筛查测试。Cologuard®检测标记为蛋白质生物标志物(血红蛋白)、7 个不同的 DNA 点突变 (KRAS 基因)、2 个不同的 DNA 甲基化标志物 (NDRG4 和 BMP3)。这种多靶点的标记检测能显著提高检测灵敏度。

在一项招募了 12700 多名受试者的对于 50-84 岁平均风险个体的前瞻性、多靶点研究试验 DeeP-C 中，Cologuard®展现出了良好的检测性能，对结直肠癌早期阶段 (I-II 期) 的敏感性是 94%，对结直肠癌 (I-IV 期) 的敏感性为 92%，总体特异性为 87% (包括所有非晚期腺瘤)。

2014 年 Cologuard®经美国 FDA 批准注册，成为美国 FDA 批准的首个也是唯一一个用于检测结直肠癌和癌前病变的多靶点粪便 DNA 检测产品，同时进入了美国癌症协会 (ACS) 指南推荐的结直肠癌筛查选项列表。2019 年，美国 FDA 扩大了 Cologuard®的适用人群范围，由先前的 50 岁及以上年龄人群扩大至批准其用于 45 岁及以上的符合条件的平均风险个体。Cologuard®被医疗保险和大多数主要保险公司覆盖，根据公司基于 2019 年 10 月 1 日-2020 年 1 月 31 日的历史患者账单估算，在美国范围内，超过 94% 的 Cologuard®使用者没有自费进行筛查。截至 2019 年 2 月 27 日，已有 200 万人使用 Cologuard 进行了结直肠癌筛查。

Cologuard®产品采用了公司专有五大创新技术平台，确保其优良的检测性能。一、粪便 DNA 分离技术。通过专有的多目标粪便 DNA 技术，使得从粪便中有效分离 DNA 成为了可能，基于此后续的非侵入性结直肠癌筛查测试开发得以实现。二、DNA 稳定技术。增强的 DNA 稳定缓冲液的开发使得客户可以轻松便捷在家取样，DNA 在运输过程中受到保护，使其到达加工处后仍可进行分析。三、DNA 生物标志物检测。公司开发了专有的 QuARTS 技术 (定量等位基因特异性实时靶标和信号放大)，该项技术能够有效扩增和定量两个 DNA 甲基化标记 (NDRG4 和 BMP3) 以及 7 个不同的 KRAS 基因点突变，β 肌动蛋白 (ACTB) 基因用作定量每个样品中人类 DNA 总量。四、血红蛋白生物标志物检测与稳定技术。通过稳定缓冲液中的添加剂改进了基于 ELISA 的蛋白质生物标志物检测技术，使得可耐受的运输时间更长。五、强大的数学算法。将 DNA 改变的定量结果与蛋白质生物标志物检测相结合，以确定阳性和阴性结果。

5.6.1.2 后续产品研发计划

除了已上市的 Cologuard®, 公司目前仍有肝癌早筛（一种新型的基于血液的 DNA 甲基化和蛋白质标记物检测早期肝癌产品）、食管癌早筛（新型甲基化 DNA 标记在血浆中食管癌检测中的发现验证和应用）以及胰腺癌早筛产品在研，目前已获得一些初步数据。

图表 48 Exact Science 后续产品布局

癌种	主要数据
肝癌	在研究组 135 例 HCC 病例和 302 例对照中，多靶点检测标记（3MDM: HOXA1, EMX1, and TSPYL5+ B3GALT6+ 2 个蛋白标志物(AFP and AFP-L3)）对于早期 HCC，在 90% 的特异性下，具有 71% 的灵敏度，高于 GALAD 的 41% 的灵敏度以及 AFP>=7.32ng/ml 的 45% 的灵敏度。从 AUC 上看，多靶点 HCC 组检测任何分期 HCC 的 AUC 为 0.92，而 GALAD 评分为 0.87, AFP 评分为 0.81。该小组在基于肝病病因、有无肝硬化或性别的重要亚组中表现同样良好。
食管癌	通过对 23 个候选 MDMs 进行独立组织验证，单个 MDMs 的 AUC 为 0.93。在 91% 的特异性下，该小组检测出了整体食管癌的 74%，其中 I、II、III、IV 期检出率分别为 43%、64%、77% 和 92%
胰腺癌	在 92% 的特异性下，MDM-CA 19-9（一种与胰腺癌相关的肿瘤标志物）检测标记在胰腺癌 I、II、III、IV 期灵敏度分别为 79%、82%、94%、99%；从 AUC 上看，MDM 独立检测的 AUC 为 0.9，而 MDM-CA 19-9 检测方法为 0.97。总的来说，PDAC 的敏感性为 92%，特异性为 92%

资料来源：Exact Science 公司官网，*Clinical Gastroenterology and Hepatology*，*Clinical Cancer Research*，华安证券研究所
注：AUC (area under the receiver operating curve)：反映对于任意一对正负例样本，模型将正样本预测为正例的可能性大于将负例预测为正例的可能性的概率，AUC 越接近于 1，预测分类越有效果

5.6.1.3 完成收购 Thrive Earlier Detection

2020 年 10 月 27 日，Exact Science 宣布将以高达 21.5 亿美元现金及股票对价的方式收购肿瘤早筛明星企业 Thrive Earlier Detection，两家公司董事会已达成一致协议。同时已经以 4.1 亿美元收购 DNA 甲基化研发企业 Base Genomics。

Thrive 成立于 2019 年，正在研发泛癌种早筛测试 CancerSEEK。CancerSEEK 通过检测突变和蛋白质生物标记，在 10 种不同类型的癌症检测方面取得了可喜进展，其中 7 种癌种没有推荐的筛查指南且假阳性很少。目前 CancerSEEK 已经在真实世界的临床环境中进行了首次 10,000 名患者的前瞻性临床研究。

Exact Sciences 通过利用其经过验证的临床和监管团队、规模化实验室和 IT 能力以及营销团队，可支持 Thrive 开创性的泛癌种早筛测试 CancerSEEK 开发及成功上市。同时，Thrive 也将助力 Exact Sciences 成为基于血液的多种癌症筛查领域的领先者，提升公司在肿瘤早筛领域的行业地位。

5.6.2 公司肿瘤早筛业务亮点

公司结直肠癌早筛产品 Cologuard®经美国 FDA 批准注册，是美国 FDA 批准的首个也是唯一一个用于检测结直肠癌和癌前病变的多靶点粪便 DNA 检测产品，在结直肠癌早筛领域具有较大先发优势和较长的市场独占期。通过在此市场独占期中，公司可继续进行技术的迭代研发，维持市场领先地位。

收购肿瘤早筛 Thrive Earlier Detection，布局泛癌种早筛市场。通过助力 Thrive 开创性的泛癌种早筛测试 CancerSEEK 开发及成功上市，将使得 Exact Sciences 成为基

于血液的泛癌种早筛领域领先者。

5.7 Grail：泛癌种早筛产品性能表现优异

Grail 作为一家独立公司，由全球著名基因测序仪器及技术提供商 illumina 于 2016 年成立。通过建立一个由科学家、工程师和医生组成的多学科团队，利用 NGS 技术、大规模临床研究以及最新的计算机科学和数据科学开创用于早期癌症检测的新技术来挽救生命和改善人类健康。公司已于 2020 年 9 月 9 日向美国纳斯达克递交了招股说明书。2020 年 9 月 21 日，illumina 和 Grail 联合宣布，illumina 将以 80 亿美元的现金和股票对价收购 GRAIL。illumina 作为全球领先的基因测序仪器及技术提供商，计划利用其全球规模、生产和临床能力支持 GRAIL 的商业化推广活动，此举将加速扩大并实现泛癌种肿瘤早筛的市场潜力，并推动临床价值链的显著增长。

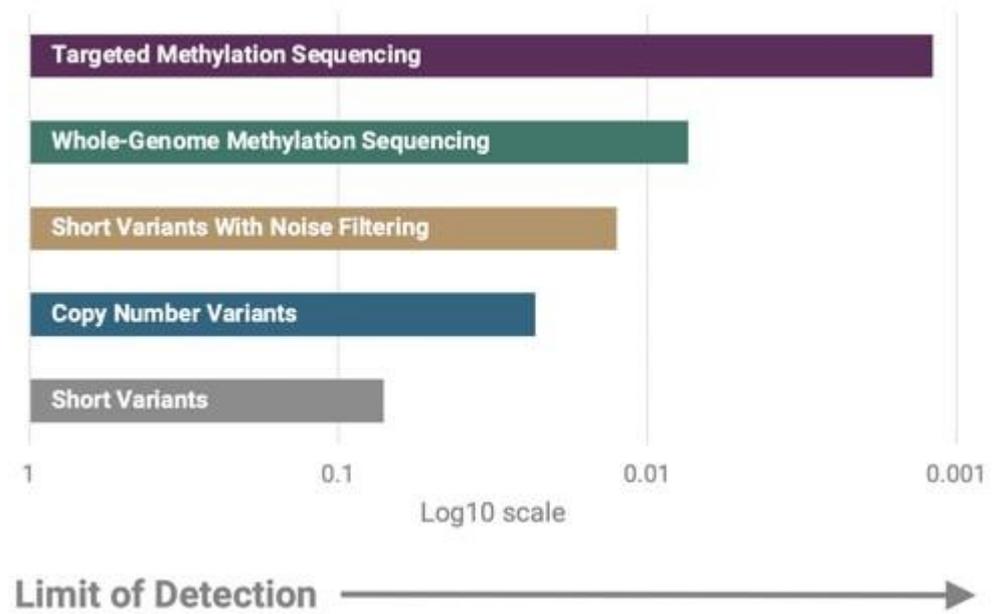
5.7.1 肿瘤早筛业务布局

5.7.1.1 泛癌种早筛 Galleri™

Galleri™是公司正在开发一种泛癌种早期检测癌症血液测试，预计 2021 年将会以 LDT 模式投入商业运营，计划最早在 2023 年之前提交一份上市前批准申请，得到 Galleri™（或后续增强版本）的 FDA 批准。该临床测试证明了其在所有阶段都能检测 50 多种癌症的能力，并能够通过一次抽血高精度定位癌症信号，将大大提高早期癌症的诊断率。

Galleri™检测的癌症生物学标志为甲基化模式。通过对全基因组甲基化模式进行全面分析，公司发现了用于癌症信号检测和定位的高信息量和低噪声甲基化区域，开发了一种靶向甲基化方法。与全基因组甲基化相比，靶向甲基化方法具有更高的性能和更低的成本，有助于解决血液中循环的癌症信号水平较低这一肿瘤早筛的核心问题。但公司仍在继续评估多组学方法，分析评估其他生物标志物以达到更好的检测效果。

图表 49 不同方法测定的 LOD 值比较



资料来源：Grail 招股说明书，华安证券研究所

由于在返回测试结果时医生并不知道筛查者的真正癌症状况，因此、在泛癌种筛查中，PPV 是最相关的临床指标。根据公司招股说明书，将 Galleri™ 在 CCGA-2 中的性能表现外推至 2006-2015 年 SEER 数据的 50-79 岁年龄段的人群，与 USPSTF 建议的五种筛选测试相比，估计了 Galleri™ 的 PPV 以及相关的假阳性数量。结果表明，Galleri™ 的 PPV 值和假阳性率表现显著优于其他物种筛查测试。

图表 50 PPV 与现有的 USPSTF 推荐的筛查比较

Cancer	Testing Method	Positive Predictive Value (%)	# of False Positives (per million tests)
Early version of GALLERI	Blood test	43%	7,000
Breast	Mammography	4.4%	100,000
Cervical	Cytology /HPV test	19%	74,000
Colorectal	Colonoscopy	Gold Standard	
	Stool-based screening (FIT)	1.2%	123,000
Prostate	Blood Test	30%	100,000
Lung	A low-dose CT scan	3.8%	128,000

资料来源：Grail 招股说明书，华安证券研究所

注：USPSTF (US Preventative Service Task Force)：美国预防服务工作组

5.7.1.2 Galleri 专有优势

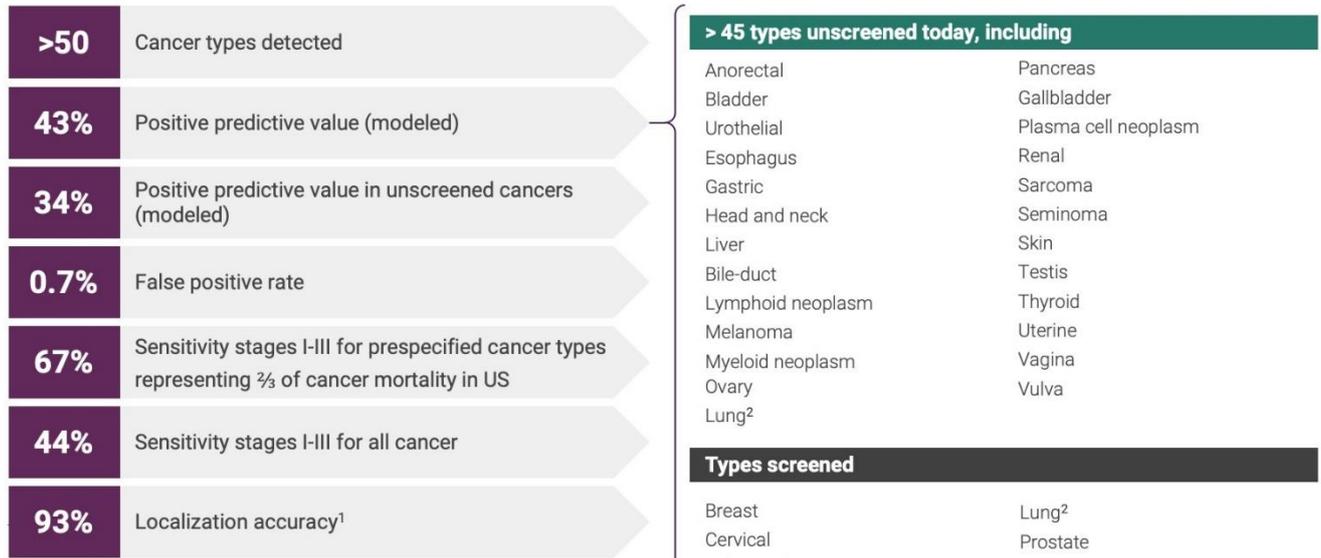
虽然目前市面上有许多泛癌种产品在研，但公司预期 Galleri™ 具有改变癌症护理和人口健康的潜力，主要是基于以下的独特优势。

一、优异的性能数据。

目前癌症早筛中最紧迫的未满足需求是为目前尚没有推荐的筛查测试的癌症提供早筛测试。Galleri™能检测超过 50 种癌症类型，其中超过 45 种癌症没有推荐的筛查方法。同时，为那些在 50 岁以上人群中没有推荐筛查方法的 II 期癌症提供了 66% 的检出率。下表总结了 Galleri™在 CCGA-2 研究中的性能数据。

图表 51 Galleri 在 CCGA-2 研究中的性能数据

Key Performance Findings in CCGA-2 Sub-study



¹ Based on tissue of origin class assigned in 96% of cases where cancer was detected.
² Lung screening is limited to the high-risk smoking population, which accounts for approximately 33% of all lung cancers, and so is excluded from screened cancers when calculating PPV.

资料来源：Grail 招股说明书，华安证券研究所

二、假阳性率低。

在 CCGA-2 研究中，Galleri™实现了 99.3% 的高特异性，单一假阳性率小于 1%，主要是由于泛癌种检测设计不同。每个单一癌症筛查试验的假阳性率通常独立于其他单独的筛查试验，如果采用一篮子单一癌症筛查集合的设计方式，其假阳性率可能是叠加的。而 Galleri™被设计同时检测多种癌症，因此与一篮子癌症筛查相比，假阳性率会大大降低，从而有效减少不必要的后续步骤。

三、高精度定位癌症信号

在 CCGA-2 研究中，当检测到癌症信号时，Galleri™为 96% 的样本提供了癌症信号的定位，其中有 93% 的样本正确定位了癌症信号，反映出 Galleri™高精度的信号定位能力。

四、早期数据表明 Galleri™可能会优先发现需要紧急治疗的癌症

2019 年 ASCO 大会上的早期数据显示，基于 2006-2015 年 SEER 数据，Galleri™检测的癌症跟预测的有类似的预后，Galleri™未检测到的癌症跟预计相比具有更好的预后。这些发现在不同癌症阶段都是一致的，表明惰性癌症（无症状和体征的，进展很慢，不会转移的早期癌症）不太可能被 Galleri™检测到，避免了过度治疗和对病人的损伤。

五、增强版本的测试仍在进行中

公司仍在力求不断提高 Galleri™的检测性能和功能。例如，继续研究开发多组学技

术并评估其与甲基化互补的潜力，目前已开发靶向 cfRNA 技术，将会提高某些癌症的检出率。通过进一步细化和选择高信息通量区域的子集以进行癌症信号检测和定位以减小面板尺寸，实现更深的覆盖范围和更低的测序成本等等。

5.7.2 商业化推广路径

公司计划通过以下方式在美国实现 Galleri™ 的商业化推广。一、提高市场对 Grail 和 Galleri™ 的认识，让民众了解泛癌种早期筛查的好处。二、建立与大型自保雇主和医疗系统的关系，以启动早期试点项目和商业关系。三、通过临床医生、健康计划等推广 Galleri™。四、为付款人进行 Galleri™ 承保。五、结合临床效用、患者检测结果等真实世界数据的形成，与合作伙伴、客户深入接触了解，进行持续的产品改进，六、与患者和医疗服务提供者紧密合作，以确保公司采用了正确的市场开发方法。公司正在迅速扩充销售及营销团队成员，以加速 Galleri™ 的商业化推广。

5.7.3 公司肿瘤早筛业务亮点

公司泛癌种早筛 Galleri™ 各项性能数据表现优异，LDT 服务将于 2021 年推出，同时 IVD 报证序列启动。Galleri™ 的成功推出将奠定公司的肿瘤早筛业务基础。

借助于母公司 Illumina 全球范围内强大的技术积累、品牌影响力及商业化推广能力，Galleri™ 及后续的早筛产品和服务商业化进程将大大加快。

6 行业问题及未来展望

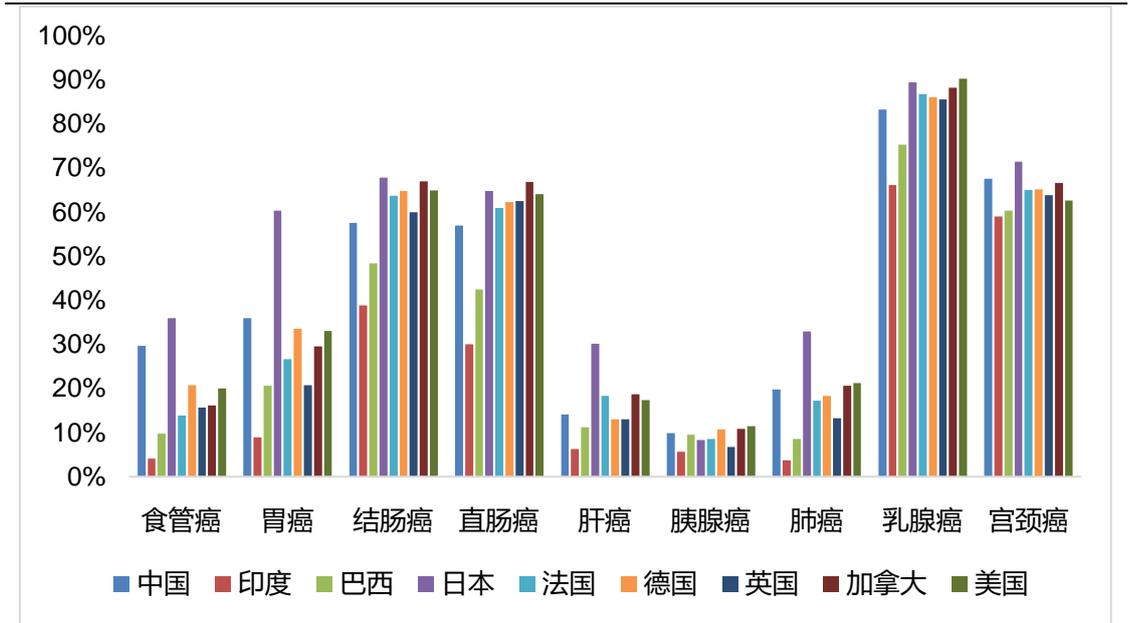
随着经济的高速发展，国家医疗卫生建设和人们生活水平不断提高，老龄化社会进程加快，慢性病防治的重要性日益凸显。恶性肿瘤是我国居民生命健康的最大威胁之一，具有高发病率、高死亡率的特点，且在现代社会巨大的生活压力和年轻人不健康的生活方式下，恶性肿瘤发病对象有明显的年轻化趋势。虽然恶性肿瘤对生命健康的危害极大，但幸运的是，它并非没有对策。世界卫生组织曾提出：三分之一的癌症完全可以预防；三分之一的癌症可以通过早期发现得到根治；三分之一的癌症可以运用现有的医疗措施延长生命、减轻痛苦、改善生活质量。肿瘤早筛便是期望可以通过在肿瘤发展早期甚至癌前病变阶段将其检出，提前进行干预措施，以提高患者的五年生存率甚至治愈，同时大大降低患者的整体治疗费用。

目前，基于液体活检的肿瘤早筛是分子诊断行业下的发展最快的细分赛道之一，随着相关技术更新迭代及国家利好政策不断推出，大量资本涌入。与美国等发达国家相比，我国肿瘤早筛行业刚刚起步，虽处于快速发展阶段，但仍有许多问题亟待解决。

一、市场教育不足

根据英国顶尖医学杂志 *The Lancet* (《柳叶刀》) 于 2018 年发布的 *Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3)* (《2000-2014 年全球癌症生存率变化趋势监测研究报告》)，我国主要癌种癌症患者的五年生存率低于其他发达国家。

图表 52 2010-2014 年不同国家主要癌症类型五年生存率



资料来源：The Lancet，华安证券研究所

究其原因主要是因为其他国家的肿瘤早筛行业发展较早，民众肿瘤早筛意识较强，而我国肿瘤早筛市场对于民众的肿瘤早筛的教育仍然不够。许多未受到相关教育的民众对于恶性肿瘤的危害，以及肿瘤早筛在提高五年生存率和降低治疗费用上的重要性认识不强。同时，由于没有很好的渠道去了解相关原理、有效性等，许多民众对基于液体活检的肿瘤早筛技术认识不强，极大地影响了这部分民众的购买使用行为。

面对这个问题，国家和肿瘤早筛企业都在同时进行着市场教育的工作。国家通过相关政策的发布提升民众肿瘤早筛意识，如对重点癌症组织制订统一规范的筛查和早诊早治技术指南在全国推广应用、实施早诊早治推广活动、试点开展癌症早期筛查和早诊早治能力提升建设工程等。各大肿瘤早筛企业通过不断加大市场推广投入进行民众的肿瘤早筛教育。例如，与政府合作，为民众提供一次免费的肿瘤早筛；通过线上线下平台，与药店、保险公司、医院等合作加强高危人群等潜在用户教育；举办肿瘤早筛科普讲堂等等。多样化的市场教育活动，将会极大地促进民众早筛意识的提升，未来肿瘤早筛的市场渗透率有望进一步加强，预计市场规模将会不断扩大。

二、液体活检技术仍待改进

经过科学家们长时间的研究和临床验证，液体活检技术是组织活检技术的有效替代，通过在血液/唾液/粪便等样本中捕捉微量检测信号运用于肿瘤早期筛查领域，且其具有无创、非侵入式的特点，取样更加方便安全。与其他方法相比，利用基于液体活检的肿瘤早筛技术在尚无症状的人群中进行大规模筛查具有显著优势，但作为新兴发展的肿瘤早筛技术，液体活检技术仍有改进空间。下表总结了液体活检技术应用于精密肿瘤学特别是肿瘤早筛仍需解决的问题。

图表 53 液体活检在精密肿瘤学中的挑战

血浆核酸组成及来源	1、健康人和癌症患者在血浆成分组成上有多大的区别？衰老等生理过程是否会对信息捕获有影响？ 2、组织溯源的准确性如何？可否进一步提升？ 3、不同的液体活检分析物，有的来自死亡的肿瘤细胞，有的可能来自活细胞，是否可以从不同的分析物中获得不同的信息？
肿瘤生物学	1、液体活检样本在多大程度上能准确反映转移性患者的肿瘤及其亚克隆或所有肿瘤病变的异质性？ 2、能否将不利的肿瘤（即注定会扩散、可能转移和具有临床相关性的肿瘤）与有利的肿瘤（即一直很小，多年内不会引起症状的肿瘤）区分开来？ 3、哪个癌种的最早哪个阶段能被高灵敏度和高特异性地检测出，并比传统筛查方法有更好的表现？ 4、能否建立不同液体活检分析物释放的可靠的决定性因素
混淆因素	液体活检能否识别组织的克隆扩增（类似造血组织），并能将其与真正的癌症区分开？是否也能够提供克隆扩展起源组织的信息？液体活检能够预测这种扩张是良性的还是处于恶性转化的边缘吗？
技术要求	1、对于 VAFs 非常低的突变 DNA 片段进行分析时，是否有可能提高临床样本中多重突变的检出率，使其具有足够高的灵敏度和特异性用于常规应用？ 2、对某些 cfDNA 组分的富集（例如通过片段大小进行选择）是否会使分辨率发生相当大的变化？
分析物结合	是否可以建立结合 cfDNA、mRNA、microRNA、细胞外囊泡等不同分析物进行液体活检的理想组合策略，以提高癌症信号检出率？
检测标志物更新	除了目前常被用作检测标志物的基因突变、甲基化模式变化，能否寻找到更有效的检测标志物？
稳定的临床有效性	是否可以建立多中心临床验证研究以确定液体活检稳定的临床有效性，是否可以建立相关监管指南确保液体活检用于肿瘤早筛的临床效用？

资料来源：Nature Reviews Genetics，华安证券研究所

随着各大肿瘤早筛公司科研团队与高校、医院、研究所的通力合作，液体技术在肿瘤早筛上的应用迭代更新，基于液体活检的肿瘤早筛技术正展现出更好的检测性能。例如，在液体活检的检测标志物上，除了基因突变以及甲基化变化，易毕恩公司采用全球前沿的美国芝加哥大学独占授权专利检测技术，创新检测血液中 cfDNA 全基因组的 5hmC（DNA 羟甲基化）含量分布，对于信号的检测和捕捉效率进一步提高。在未来，随着液体活检技术的不断更新，基于液体活检的肿瘤早筛技术在性能数据上将会有较大发展。

三、检测成本较高

作为应用于大规模人群筛查的手段，若要不断提高肿瘤早筛渗透率，一个重要因素就是价格亲民。目前，市面上基于液体活检的肿瘤早筛产品和服务虽然价格已经在不断下降了，但仍然处于千元以上的较高水平，仍未达到能使普通民众为了健康能无顾忌购买的价格，主要还是因为检测成本较高。对于这个问题，主要有两条解决路径。一、从产品提供商的层面。我们不难看到，近年来肿瘤早筛产品价格不断下降，肿瘤早筛企业在其中扮演了重要的角色。随着技术成熟以及肿瘤早筛市场渗透率的增加，规模经济效益显现将会使得边际成本不断下降，检测价格下降。二、从国家层面。政府可以通过肿瘤早筛入医保或支付其他相关补助的方式来降低民众在肿瘤早筛产品和服务上需支付的价格，从而提高肿瘤早筛渗透率。虽然目前肿瘤早筛入医保尚未落地，但近年来相关提案持续被关注，肿瘤早筛的国民关注度提升，相信在不久的将来，国家针对肿瘤早筛会有更多优惠补助政策。

图表 54 肿瘤早筛入医保的相关提案

提出时间及地点	提案人	相关内容
2019 年全国两会	全国政协委员、清华大学生命学院教授罗永章	呼吁尽快规范和普及防癌体检，并尽快纳入医保
2019 年全国两会	北大首钢医院院长、北京大学肿瘤医院结直肠肿瘤外科主任医师顾晋	呼吁尽快建立国家癌症防控计划。如果能够将防癌体检纳入医保，通过癌症早期发现便可以明显降低死亡率。
2020 广东政协分组讨论	省政协委员、广东省人民医院广东省肺癌研究所副所长周清	建议把肿瘤早筛项目纳入医保，提高群众参加癌症早筛的积极性，这不但有利于提升群众的健康获得感，早期肿瘤诊断率的提高也将从整体上降低医保支出总费用。
《健康中国观察》杂志 2020 年第十二期	第十三届全国人大代表、陕西省人民医院院长宋张骏	呼吁加强肿瘤预防和早期筛查，并将癌症早期筛查纳入医保，从而降低肿瘤死亡率和治疗成本，这也是紧扣健康中国建设中优化健康服务的要求，倡导实行防治结合，实现早发现、早诊断、早治疗、早康复。

资料来源：华安证券研究所整理

基于液体活检的肿瘤早筛行业虽然起步不久也仍存在待解决的问题，但不可否认的是，它已进入高速发展的快车道。随着国家利好政策的不断推出、各肿瘤早筛企业技术的更新迭代以及民众肿瘤早筛意识的提高，肿瘤早筛的渗透率不断提升，未来市场规模有望进一步扩大。肿瘤早筛对于癌症提出的这种新的解决方案。有可能在未来彻底改变民众对于癌症的认识，保护人们的生命健康。

7 投资建议

贝瑞基因

贝瑞基因作为国内基因测序企业龙头之一，在分子诊断上、中、下游均有布局，便于全方位布局肿瘤早筛业务发展条线。2017 年公司将肿瘤早筛业务分出投资成立子公司和瑞基因，足可见公司对于肿瘤早筛业务的重视和发展力度。目前公司已推出临床级肝癌早筛产品莱思宁，基于公司在伴随诊断领域的技术和推广渠道积累，肿瘤早筛业务有望成为贝瑞基因新的增长点。

燃石医学

燃石医学成立于 2014 年，并于 2020 年 6 月成功登陆纳斯达克交易所，是中国赴美上市的肿瘤 NGS 第一股。公司肿瘤早筛业务集中于泛癌种早筛服务的研发上，从最初的肺癌早筛到三癌早筛，再到六癌早筛、九癌早筛，最终计划升级为全癌种检测。目前公司泛癌种早筛项目进展顺利，启动了首个超万人前瞻性泛癌种早筛研究“PREDICT”，已进入临床验证阶段。如若该泛癌种项目能顺利上市，将会极大促进公司肿瘤早筛业务发展。从营销渠道上看，根据 China Insights Consultancy (CIC) 数据，燃石医学占据了 26.7% 的市场份额，是中国第一的 NGS 癌症治疗选择公司（以 2019 年接受检测的患者数量来看），公司的营销渠道已经非常成熟。如果泛癌种顺利上市，目前的销售渠道可直接用于肿瘤早筛推广，将大大促进公司泛癌种早筛服务和产品的推广。

泛生子

泛生子总部位于北京，于 2020 年 6 月在纳斯达克上市，是中国领先且发展迅速的精密肿瘤学平台公司。公司已有肿瘤早筛服务推出，且早筛研发线条完整、在研产品丰富，后续将会有序推出。公司已成功以 LDT 服务方式推出肝癌早筛产品 HCCscreen™，为进一步扩大市场占有率，将在国内外开启 IVD 报证工作。国内方面，公司被批准加入“艾滋病，肝炎和其他重大传染病的控制与预防”项目，通过此项目开发的任何产品都将获得国家药监局的绿色通道审查资格，预期 2023 年肝癌早筛试剂盒在 NMPA 获批上市。国外方面，作为国内肿瘤精准医疗行业首例获美国 FDA 突破性医疗器械认定的测试，将极大加速其在美研发和审查进程，且获批后可被医保覆盖达成大规模临床应用。泛生子未来 3-5 年内会将研发重心放于肿瘤早筛业务，肿瘤早筛线条预计会取得较快发展。营销渠道方面，通过与中国顶级药企正大天晴的合作，成功开辟了 HCCscreen™检测的医院市场，政府、医院、体检中心三大商业推广路径布局完成，预计 HCCscreen™的推广销售将得到进一步促进。

诺辉健康

诺辉健康于 2021 年 2 月 18 日在港股上市，是一家专注于肿瘤早筛业务的高新技术公司，目前的主要产品集中于结直肠癌。核心产品常卫清于 2020 年 11 月获国家药监局颁发的中国癌症早筛第一证，亦获得中国抗癌协会 2018 年的指引推荐于结直肠癌筛查中使用。常卫清为后来者树立了包括专有技术、优越临床数据、大量监管障碍、具有高端拓展性的实验室运营在内的极高的准入壁垒。藉由此先发优势，公司足以在竞争对手进入市场的时间内不断巩固常卫清在中国结直肠癌筛查上的领导地位，不断对产品进一步改进，始终快人一步。此外，公司在后续肿瘤早筛产品上已有充分准备，能保持公司推出产品的连贯性，将公司在结直肠癌筛查上的研发及推广优势推及到胃癌、宫颈癌领域。

图表 55 相关公司 2019 年财务指标概览

股票代码	公司简称	营业收入 (万元, CNY)	营业收入增速	净利润 (万元, CNY)	净利润增速
000710.SZ	贝瑞基因	161,764.13	12.35%	38,713.03	49.03%
BNR.O	燃石医学	38,167.70	82.74%	-16,915.60	4.70%
GTH.O	泛生子	32,342.50	43.63%	-67,603.40	-45.39%
6606.HK	诺辉健康	5,869.00	211.88%	-10,646.50	52.76%

资料来源：Wind，华安证券研究所

风险提示

政策环境风险；市场竞争风险；产品与服务研发、推广不及预期风险。

重要声明

分析师声明

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的执业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，本报告所采用的数据和信息均来自市场公开信息，本人对这些信息的准确性或完整性不做任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。报告中的信息和意见仅供参考。本人过去不曾与、现在不与、未来也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接接收任何形式的补偿，分析结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

免责声明

华安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。本报告中的信息均来源于合规渠道，华安证券研究所力求准确、可靠，但对这些信息的准确性及完整性均不做任何保证。在任何情况下，本报告中的信息或表述的意见均不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司、本公司员工或者关联机构不承诺投资者一定获利，不与投资者分享投资收益，也不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。投资者务必注意，其据此做出的任何投资决策与本公司、本公司员工或者关联机构无关。华安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。

本报告仅向特定客户传送，未经华安证券研究所书面授权，本研究报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。如欲引用或转载本文内容，务必联络华安证券研究所并获得许可，并需注明出处为华安证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。如未经本公司授权，私自转载或者转发本报告，所引起的一切后果及法律责任由私自转载或转发者承担。本公司并保留追究其法律责任的权利。

投资评级说明

以本报告发布之日起6个月内，证券（或行业指数）相对于同期沪深300指数的涨跌幅为标准，定义如下：

行业评级体系

- 增持—未来6个月的投资收益率领先沪深300指数5%以上；
- 中性—未来6个月的投资收益率与沪深300指数的变动幅度相差-5%至5%；
- 减持—未来6个月的投资收益率落后沪深300指数5%以上；

公司评级体系

- 买入—未来6-12个月的投资收益率领先市场基准指数15%以上；
- 增持—未来6-12个月的投资收益率领先市场基准指数5%至15%；
- 中性—未来6-12个月的投资收益率与市场基准指数的变动幅度相差-5%至5%；
- 减持—未来6-12个月的投资收益率落后市场基准指数5%至；
- 卖出—未来6-12个月的投资收益率落后市场基准指数15%以上；
- 无评级—因无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使无法给出明确的投资评级。市场基准指数为沪深300指数。