

技术更迭驱动早筛发展，首批产品落地在即

- **癌症早筛将癌症早筛环节从诊疗室转移到实验室。**癌症早筛通过采集人体血液、唾液、尿液、粪便等体液样本，检测特异标志物，实现肿瘤的提早筛查与分析。与传统检测方法相比，肿瘤早筛侵入性低，检测灵敏。患者只需提供微量样本，测序、生化检验则交由专门的实验室部门，省去了检前准备、现场筛查等一系列复杂环节，一方面可以有效的解放医师资源，操作方便快捷，能有效的提高筛查效率；另一方面，将癌症筛查的场景从专业科室变为病人自检自查，可以改善就检人群的筛查体验，提高检测的依从度。癌症早筛取样方便，检测灵敏，未来市场广阔，根据燃石医学招股书数据，2030 年全国癌症高风险人群预计将达到 5.22 亿人，假设早筛产品整体渗透率为 3.9%，综合检测价格为 1400 美元，则整体早筛市场规模将有望达到 289 亿美元。

图表 15：癌症筛查检测流程



- **基于 ctDNA、CTC 等的肿瘤早筛技术表现出不弱于传统检测手段的技术优势。**肿瘤早筛常用的生物标记物包括循环肿瘤 DNA (ctDNA)、循环肿瘤 RNA (ctRNA)、循环肿瘤细胞 (CTC)、外泌体、循环蛋白质等。其中，ctDNA 的特异性好，准确性高，富集、测序技术相对成熟，是目前癌症早筛行业的重要筛查指标。从目前海内外各公司披露的筛查数据来看，无论是单癌种还是泛癌种，各产品在临床试验层面展现出了较好的灵敏性和特异性。

图表 16：癌症早筛检测主要检测标志物对比

检测标志物	主要优点	主要缺点
ctDNA	肿瘤组织特异性高，有助于明确肿瘤基因分型，可评估位于难以活检位置肿瘤的情况	早期个体ctDNA含量较低，信息不足，敏感性和特异性较低；无法观察细胞表型
CTC	半衰期短，可动态监控肿瘤变化；细胞完整，可检测基因组学、转录组学和蛋白质组学等信息，鉴定肿瘤细胞形态；活细胞可以进行后续功能性研究	自然浓度低，取样丰度低，检出率低；特异性低，个体化差异明显
外泌体	数量丰富，稳定性好，检测浓度高	富集分离、诊断检测技术相对不成熟
循环蛋白质	检测诊断技术相对成熟	敏感性、特异性不足，存在假阳性问题

图表 17: 癌症筛查产品部分临床试验数据

胰腺癌	Grail	Exact Sciences	经腹超声	血清标志物
灵敏度	78%	90%	75%-89%	37%
特异性	99%	95%	90%-99%	84%
胃癌	Grail	Exact Sciences	胃镜	血清学检查
灵敏度	78%	87%	92%	70%
特异性	99%	95%	85%	79%
食道癌	Grail	Exact Sciences	内镜	血清肿瘤标志物检测
灵敏度	76%	89%	71%-98%	11%-77%
特异性	99%	95%	41%-100%	22%-73%
卵巢癌	Grail	Exact Sciences	超声	CA125
灵敏度	67%	90%	93%	绝经后79.1%-90.7%，绝经前69.8%-87.5%
特异性	99%	95%	76%	绝经后79.1%-89.8%，绝经前63.3%-85.7%
结直肠癌	Grail	Exact Sciences	结肠镜	FIT
灵敏度	74%	92%	95%	83%
特异性	99%	87%	90%	90%
肺癌	Grail	Exact Sciences	LDCT	DR
灵敏度	59%	78%	>90%	73%
特异性	99%	95%	>90%	62%
肝癌	Grail	Exact Sciences	经腹超声	AFP
灵敏度	68%	80%	60-80%	41-65%
特异性	99%	90%	>90%	80-94%

(注: Grail 对应筛查数据为 I-III 期)

- **CMDE 明确提出疾病筛查类产品临床评价要求，行业规范化落地。**2020 年 3 月 5 日，国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心在其官网上发布《结直肠癌筛查产品国内外现状及临床评价要求》，明确提出，疾病筛查类产品的临床试验应针对预期的筛查人群进行**前瞻性入组**；试验设计应采用相关疾病诊断的临床参考标准作为参比方法，评价考核试剂的临床灵敏度、特异度、阳性/阴性预测值等评价指标。其中**特别是临床灵敏度和阴性预测值是疾病早筛产品非常关注的性能指标**，必须达到较高的水平方能作为筛查产品上市。

图表 18: 癌症早筛产品研发流程



- **早期产品主要应用于辅助诊断，临床应用受到一定限制。**早筛诊断类产品可以追溯到强生公司 2007 年获批上市的 Cell Search 系统，该产品主要用于从外周血液中捕获 CTC 细胞，用于肿瘤的辅助诊断，但由于捕获方式存在一定局限性，难以解决漏检率等问题，因此市场接受度相对较低。此后国内外上市的多个癌症诊断类产品的检测内容也大多围绕单基因突变或是甲基化修饰，临床试验数据不够充分，应用场景也较为

局限，主要用于伴随诊断、辅助筛查等，对癌症病变信号的采集渠道不够全面，存在一定的漏诊风险。

图表 19：国内部分癌症筛查诊断类产品对比

产品名称	品牌名	企业	获批时间	用途	临床总样本数
Septin9基因甲基化检测试剂盒（PCR荧光探针法）	-	博尔诚	2015年	结直肠癌辅助诊断	-
miR-92a检测试剂盒（荧光RT-PCR法）	睿肠太	晋百慧	2018年3月	大肠癌辅助诊断	1306
人Septin9基因甲基化检测试剂盒（荧光PCR法）	常久安	为真生物	2018年3月	结直肠癌辅助诊断	-
人类SDC2基因甲基化检测试剂盒（荧光PCR法）	长安心	康立明	2018年11月	结直肠癌辅助诊断	1213
人Septin9基因甲基化DNA检测试剂盒（PCR荧光法）	-	透景生命	2019年5月	结直肠癌辅助诊断	-
RNF180/Septin9基因甲基化检测试剂盒（PCR荧光探针法）	思博卫	博尔诚	2020年4月	胃癌家族史者或40岁以上胃癌高风险人群检测	1382
人类SDC2基因甲基化检测试剂盒（荧光PCR法）	畅青松	艾德生物	2021年1月	结直肠癌辅助诊断	-

图表 20：海外部分癌症筛查诊断类产品对比

获批时间	公司	产品	用途	检测内容
2007年	强生	CellSearch	转移性乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌等的辅助诊断	外周血CTC细胞数量
2016年5月	Epigenomics	Epi Procolon	50岁以上不适用于FIT、结肠镜等结直肠癌推荐筛查方式的一般风险人群筛查	外周血中Septin9基因的甲基化水平
2016年9月	罗氏	Cobas EGFR Mutation Test V2	用于厄洛替尼治疗非小细胞肺癌的伴随诊断	血液样本中EGFR基因外显子19删除或外显子21的置换突变
2020年8月	Guardant Health	Guardant360 CDx	用于奥希替尼治疗非小细胞肺癌的伴随诊断	血液样本中表EGFR基因突变（可评估55种癌症相关基因）
2020年10月	罗氏	FoundationOne Liquid CDx	乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、前列腺癌的伴随诊断	EGFR、ATM、BRCA1或BRCA2、PIK3CA基因突变（可评估300多种癌症相关基因）
2021年2月推出，尚未获批	Guardant Health	Guardant Reveal	早期结直肠癌患者的MRD检测和复发监测	基因组改变以及甲基化

- **多靶点、多组学、大样本的联合检测方法为癌症筛查提供有力保障。**从技术角度考虑，癌症早筛一方面需要解决样本丰度低、信号采集难的问题，同时还有完成从异常信号识别到肿瘤鉴定再到组织溯源的任务。新型的早筛产品普遍采取多靶点、多组学的联合检测方法，可以实现多维度信息采集，同时也不断研发新的信号捕获技术，例如贝瑞基因的环化单分子扩增和重测序基因突变检测技术 cSMART，泛生子的多组学检测方法 Mutation Capsule，燃石医学的甲基化库制备技术 BrELSA™ 等。另一方面则是通过大样本的病例研究，构建更为精准可靠的基线数据库和甲基化图谱，为癌症筛查的模型建立提供有力保障；预测模型也不断推陈出新，不断提出新的优化算法，例如贝瑞基因的 MutLoc 变异位点检测算法、SVscan 大片段结构变异检测算法、ngsMSI 算法，燃石医学的 brMERMAID™ 等。
- **早筛产品集中进入产品上市前期，未来有望迎来业绩爆发期。**目前国内结直肠癌早筛产品常卫清已在 2020 年获得注册审批，肝癌早筛产品莱思宁、HCCScreen 也陆续开始以 LDT 的形式发售；海外 GRAIL 公司的泛癌种筛查产品 Galleri 也预计于 2021 年二季度推出，此外还有多个产品于 2020 年进入大型前瞻性试验。整体而言，进度较快的几种早筛产品已经陆续进入产品上市的准备阶段，预计未来 3-5 年将迎来业绩爆发期。结合全球癌症早筛的研发进展以及实际应用情况，我们认为早筛产品有望在结直肠癌、肝癌、肺癌等领域率先实现商业化。其他癌种如食道癌、胰腺癌等检测技术方面并无明显差异，目前已进入回顾性临床阶

段，后续进展值得期待。

图表 21：部分早筛产品技术对比

公司	产品	检测内容	病种	试验人数	最新进展
诺辉健康	常卫清	KRAS 基因突变，BMP3/NDRG4 甲基化，血红蛋白	结直肠癌	约 6000 人	2020 年 11 月，获批三类医疗器械注册申请
贝瑞基因	莱思宁	拷贝数变异，末端序列特征，核小体分布，DNA 片段化，5hmc 等	肝癌	>1 万人	2021 年 3 月，先后与安华农业保险、泰康在线、海斯凯尔等合作，共同推广 LDT 产品
泛生子	HCCscreen	cfDNA 甲基化及突变、AFP、DCP	肝癌、肺癌、消化道癌症	22 万人	2021 年 1 月，与正大天晴合作推广肝癌 LDT 产品
燃石医学	-	超深甲基化靶向测序	肺癌，结直肠癌，肝癌，卵巢癌，胰腺癌，食管癌，胃癌，胆管癌、头颈癌等泛癌种	约 1.4 万人	2020 年 5 月，启动大型前瞻性试验
华大基因	华甘宁	25 个肝癌相关基因甲基化水平	肝癌	440 人	2020 年 5 月，公布临床试验数据
华大基因	华常康	4 个肠癌相关基因甲基化水平	结直肠癌	-	2019 年推出早筛基因检测产品
丽珠集团	丽菲清	CTC 特定基因组位点的拷贝数变异	肺癌	125 人	2021 年，公布前瞻性试验数据
GRAIL	Galleri	多组甲基化 DNA 标记	超过 50 种癌症的泛癌种筛查	1.5 万人	2021 年二季度推出产品
Exact Sciences	ColoGuard	KRAS 基因突变，BMP3/NDRG4 甲基化，β 肌动蛋白基因，血红蛋白	结直肠癌	>1 万人	2020 年实现收入 8.15 亿美元
	HCC	HOXA1，EMX1，TSPYL5，B3GALT6 基因以及 AFP、AFP-L3	肝癌	-	2020 年 9 月，公布新一轮多中心对照研究数据
	-	5 组甲基化 DNA 标记（FER1L4，ZNF671，ST8SIA1，TBX15，ARHGEF4）	食道癌	-	2019 年 12 月公布部分实验数据
	-	4 组甲基化 DNA 标记（SRRM3，HCN2，SPTBN4，TMC6）	胰腺癌	-	2020 年 5 月公布部分实验数据
	-	5 组甲基化 DNA 标记	黑色素瘤	-	2020 年 5 月公布部分实验数据
	-	11 组甲基化 DNA 标记	乳腺癌	-	2020 年 5 月公布部分实验数据
	-	多组甲基化 DNA 标记及蛋白标记	泛癌种	447 人	2020 年 9 月公布部分实验数据
Guardanthealth	Lunar-2	基因组突变，异常甲基化修饰，片段组检测	结直肠癌	596 人	2020 年 5 月，公布临床试验数据