

MRD检测 行业研究报告

3年近20个

MRD检测产品发布

两大主流技术临床之战

即将开启

前言

近年，NGS 当属顶流，随着 NGS 技术的逐渐成熟、进入临床专家的视野到被接受，当前，诸多 NGS 下的 MRD 检测产品进入临床应用研究阶段。从血液瘤到实体瘤，从单癌种到泛癌种，MRD 检测在近年变热，行业指南共识、产业合作动态的频次加快，诸多前瞻性研究轮番推进。

然而，放眼国内外，NGS 下的 MRD 检测技术路径并不统一，不同于前两年各家在推新的方法学，现在多是用很稳定的方法学做临床场景的价值输出、临床有效性的验证，临床之战即将打响。同时，院内 LDT 试点正式实施，这一模式将给企业带来哪些机遇和挑战，未来走向如何？

本文重点探讨 NGS 下 MRD 检测行业的技术发展，通过调研 12 家企业，近 18 位专家，对 MRD 检测技术发展与商业化展开分析，并得出以下结论：

MRD 检测相关的干预性研究正在进行，或将改变临床指南和治疗格局。目前，作为围术期治疗效果和复发监测的重要手段、MRD 检测辅助治疗的临床意义不断被证实。但是，从“证明有效”到“如何干预”才是解决临床问题的关键。比如，基于 MRD 检测结果如何调整治疗方案，是否加药、换药、用药时间如何安排等，临床医生开始探索 MRD 作为生物标志物进行临床干预性的研究。当前，有多个 MRD 检测相关的干预性研究正在进行，如 CIRCULATE-US、COBRA、CIRCULATE-Japan、DYNAMIC-III 等，这些研究或将改变现有的临床指南和治疗格局。另一方面，不同肿瘤、不同方法学的 MRD 检测阈值如何判定也需要在接下来的研究中逐步确定。

突变+甲基化等的联合检测是未来发展方向，联合判读仍是挑战。毋庸置疑，突变是目前主流的检测方式，然而，单一的检测可能不够全面，甲基化的信号比较集中，为检测提供了比较强的信号簇，在低频的 ctDNA 中灵敏性和特异性更高，是 2022 年发表的《Cancer Discovery》专刊里重点提出的一个新的特征。突变+甲基化的联合检测或可提高检测性能，也是目前国内外在技术创新上主要探索的方向，而联合检测的结果判读还需要更多的底层生物学研究才能突破。

能进入试点医院开展的 LDT 项目将具有先发优势，但 LDT 试点不是终点。虹吸效应下，这一阶段的 LDT 试点医院及合作企业或将集中在头部，能和试点医院合作的 LDT 项目将具有先发优势，不论是在数据上还是品牌影响力上都将给企业带来益处。长期来看，一旦 LDT 政策运转成熟，新项目进入 LDT 目录或是项目开展的必要条件。但 LDT 试点并不是终点，临床需求和 IVD 导向下的退出机制将鞭策企业注重研发、提升产品能力，新的模式下，LDT 的规范性将进一步加强。

目录

第一章 概况：产业合作动态密集，近年复合增长率为 66.6%.....	2
1.1 进展：实体瘤方兴未艾，MRD 检测近年热起来.....	3
1.2 融资：头部效应明显，进入壁垒较高.....	5
1.3 规模：近六年 CAGR 为 66.6%，将于 2030 年增至 185 亿.....	6
第二章 技术：路径不统一，进入临床验证阶段.....	10
2.1 应用：NGS 灵敏度最高，实体瘤检测难度更大.....	10
2.2 布局：国内多布局实体瘤，泛癌种普适性更强.....	12
2.3 主流：Tumor-informed 和 Tumor-agnostic 各有特色.....	19
2.4 创新：多突变、多组学、AI 赋能.....	22
第三章 商业化：LDT 为主，和药企合作为辅.....	28
3.1 LDT 模式：LDT 试点进入实施阶段，将不断规范.....	28
3.2 药企合作：互利共赢，逐步向早期拓展.....	31
3.3 赋能：NGS 自动化解解决“最后一公里”问题.....	33
第四章 趋势：MRD 检测应用拓展，LDT 将不断规范.....	37
4.1 应用：场景拓展，干预治疗是重点方向.....	37
4.2 创新：多检测联合是未来创新方向，突变+甲基化是主流.....	38
4.3 模式：进入 LDT 试点具有先发优势，但不是终点.....	38

图表目录

图表 1	MRD 动态监测在肿瘤精准诊疗的作用	2
图表 2	伴随诊断、MRD 检测、早筛的区别	3
图表 3	MRD 检测行业在国内外实体瘤领域发生的重大事件	4
图表 4	MRD 检测行业融资盘点	6
图表 5	基于 PCR 和 NGS 的 MRD 检测行业市场规模	7
图表 6	2023 年至 2030 年中国 65 岁以上人口数量	7
图表 7	流式细胞术、PCR、NGS 的区别	11
图表 8	血液瘤、实体瘤的区别	12
图表 9	MRD 检测技术难点	13
图表 10	2021 年中国癌症发病人数前十大癌种	13
图表 11	2021 年中国癌症死亡人数前十大癌种	13
图表 12	2021 年 NCCN 推荐的生物标志物个数	14
图表 13	常见五大癌种的术后复发率	15
图表 14	2021 年中国基于 NGS 治疗选择的患者数量	15
图表 15	国内部分企业已发布的实体瘤 MRD 检测产品盘点	17
图表 16	臻和科技的 MinerVa®平台	18
图表 17	Tumor-informed 和 Tumor-agnostic 的区别	21
图表 18	MRD 检测技术创新方案	24
图表 19	甲基化比例与 ctDNA 含量有较强的相关性	25
图表 20	近年国内 LDT 相关政策和通知	29
图表 21	两份院内 LDT 试点文件要点	31



概况

产业合作动态密集
近年复合增长率为66.6%

第一章 概况：产业合作动态密集，近年复合增长率为 66.6%

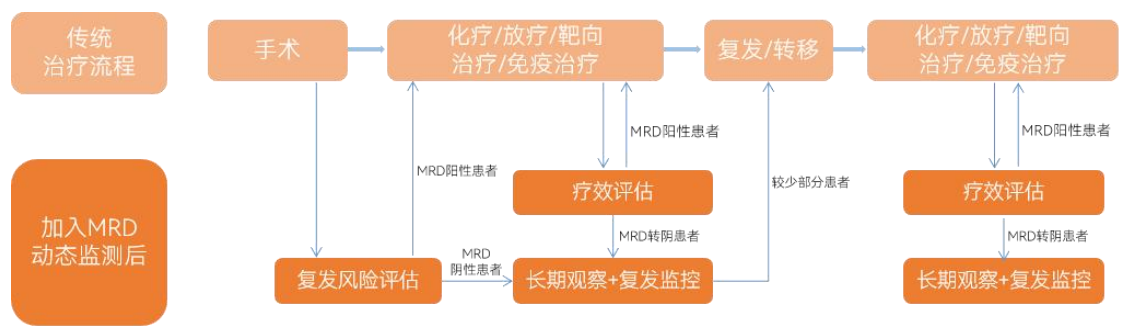
MRD 这一概念已有十几年，最初用于血液系统恶性肿瘤，即白血病和其他血液以及淋巴系统疾病，定义为微小残留病灶（Minimal Residue Disease），指治疗后仍存在于患者体内、但影像学方法无法检出的残留肿瘤细胞或者微小病灶，属于肿瘤进展的隐匿阶段。残留的瘤细胞数量可能很少，暂时不会引起任何的体征或症状，但它们可能导致未来肿瘤的进展或复发转移。

随着实体瘤基于 ctDNA—MRD 的临床数据越来越多，分子残留病灶（Molecular Residue Disease）的概念被更多人认可。

2021 年的《非小细胞肺癌分子残留病灶专家共识》将 MRD 定义为分子残留病灶（Molecular Residue Disease），即经过治疗后，传统影像学（包括 PET/CT）或实验室方法不能发现，但通过分子诊断发现的肿瘤来源分子异常（外周血可稳定检出丰度≥0.02%的 ctDNA，包括驱动基因或其他的 I/II 类基因变异），代表着肿瘤的持续存在和临床进展可能。

MRD 动态监测贯穿于肿瘤精准诊疗的全过程，其主要应用场景分为辅助治疗决策、预后评估、术后复发监测、免疫治疗疗效监测、临床试验替代终点、基于新辅助治疗反应的手术决策以及临床试验受试者入组筛选。其中，预后评估、辅助治疗决策以及术后复发监测是 MRD 动态监测的主要应用场景，具体如下图：

图表 1 MRD 动态监测在肿瘤精准诊疗的作用



图片来源：头豹研究院

目前，MRD 已成为血液肿瘤疗效评价的标准之一，是比传统疗效标准更深层次的疗效评估标准，能够辅助医生尽早调整治疗方案，预测复发情况，进一步提升患者生存率。

同时，针对实体瘤的 MRD 检测临床意义的研究也在迅速推进中。国外研究表明，MRD 动态监测技术能够比传统的 CT 影像学更早鉴定出疾病复发风险，在不同的癌种中，具体的提前时间约为：乳腺癌 10.7 个月，胰腺癌 6.5 个月，肺癌 5.2 个月，结肠癌 11.5 个月。

据《引领肺癌治疗新时代的标志物——微小残留病灶》数据，MRD 动态监测可以进一步提升预测准确性，NPV（阴性预测值）和 PPV（阳性预测值）分别达到 96.8%和 89.1%。也就是说，96.8%的 MRD 检测持续阴性的人群在随访期内一直未复发，并且与临床分期无关，从而定义了潜在治愈人群，对未来早期肺癌治疗具有重要应用价值。

根据国家癌症中心数据，美国的癌症患者总体五年生存率近 70%，而我国则略高于 40%。2019 年《关于实施健康中国行动的意见》发布，提出 2030 年我国总体癌症 5 年生存率不低于 46.6%的目标。因此，复发监控的应用对于我国实现 2030 年的目标尤为重要。

1.1 进展：实体瘤方兴未艾，MRD 检测近年热起来

基于伴随诊断行业的不断成熟，精准诊疗的应用有所延伸。从早筛到 MRD 检测、伴随诊断，肿瘤精准诊断覆盖了全周期。不同于伴随诊断，MRD 检测和早筛对检测的要求更高，同时，他们针对的人群、治疗阶段、目的、技术要求等方面有差异。具体如下：

图表 2 伴随诊断、MRD 检测、早筛的区别

	伴随诊断	MRD检测	早筛
目标人群	癌症患者	癌症患者	癌症高危人群
治疗阶段	治疗中的晚期癌症患者	早期至中期癌症患者根治性治疗后	诊断前
目的	治疗药物选择	复发风险评估、辅助治疗、疗效评估、预后监测	识别早期癌症患者
技术	组织活检 液体活检	组织活检 液体活检	粪便检测等 液体活检
技术要求	较低	较高	较高
刚需性	较强	较强	较弱

图片来源：蛋壳研究院

MRD 检测在血液瘤上的应用相对成熟，在实体瘤上方兴未艾。血液瘤方面，国外，2018 年 9 月，Adaptive Biotechnologies 的 clonoSEQ 获 FDA 批准，用于进行急性淋巴细胞白血病(ALL)或多发性骨髓瘤(MM)患者的 MRD 检测,并于 2019 年 1 月纳入 Medicare 的医保。国内，2021 年 4 月，CDE 开始就血液瘤的相关应用拟定《多发性骨髓瘤药物临床试验中检测微小残留病的技术指导原则》，同年 11 月发布正式稿，血液瘤 MRD

检测产品的临床标准愈趋完善。产品获批上，2021 年有泛因基因、艾沐蒽等企业的血液瘤 MRD 检测产品获 CE 认证。

实体瘤上，MRD 检测开始探索应用的时间主要为近 5 年，目前，还没有相关产品获 FDA 批准，整体处于临床研究阶段，方兴未艾。

MRD 检测在实体瘤上的发展以 NGS 的发展为源动力。近年，MRD 检测的发展主要集中在对 ctDNA 检测的技术方法学的发展，从 PCR 检测热点突变做整体判断，到 NGS 在血浆液体活检中的应用、追踪患者癌种相关的突变，再到 NGS 逐渐成熟并进入临床。以 NGS 技术为代表，经历了“技术探索—技术成熟—临床应用”的过程。期间，国内外有诸多推动 MRD 检测行业在实体瘤领域发展的重大事件，我们对其中具有标志性获批、纳入医保事件及具有突破意义的指南共识进行梳理。

其中，重大事件上，国外以 Natera 和 Guardant Health 公司的获批为代表，国内以指南共识为代表，具体如下：

图表 3 MRD 检测行业在国内外实体瘤领域发生的重大事件



图片来源：蛋壳研究院

整体来看，从 2020 年开始，MRD 检测行业在国内外逐渐热起来。随着临床成果发表、产品发布、企业合作，多个不同维度的产业动态陆续登场。

国外，2020 年 5 月，阿斯利康与 Invitae(ArcherDX)合作开发个体化肺癌检测方法；2021 年 1 月，Grail 宣布与安进、阿斯利康、百时美施贵宝达成合作，评估癌症早期检测技术；同年 2 月，Analytics 分子诊断公司 ExactSciences 宣布收购测序实验室 Ashion。

国内，2020 年 10 月，泛生子与艾沐蒽在加速血液瘤 MRD 的产品化上达成合作，11 月，臻和科技宣布其 MRD 检测产品朗微博上市，这是国内首个用于肺癌的商业化 MRD 检测服务；2021 年 5 月，世和基因在《Journal of Hematology & Oncology》上发布了

国内首个多中心前瞻性肠癌 MRD 研究结果，6 月，Natera 与华大基因独家合作将 Signatera 引入中国，10 月，泛生子与阿斯利康签署合作协议表示将共同研发实体瘤 MRD 检测产品。

后续，随着技术的不断发展，国内诸多企业发布了 MRD 检测产品，我们在本报告 2.2 节做了盘点。

1.2 融资：头部效应明显，进入壁垒较高

MRD 检测行业在国内火热始于 2020 年下半年，彼时，国内外基于 NGS 的研究逐渐成熟，国外已有成功商业化的产品 Signatera。然而，不同于伴随诊断，MRD 检测的技术要求更高、进入壁垒更大，我们可以看到，MRD 检测行业的头部效应明显，目前，已有 3 家 IPO，多集中在 C 轮及以后，A 轮及之前的企业很少，且多是头部玩家为扩展产品线、打造竞争优势的战略布局。国外亦然，毕竟 MRD 检测产品研发的现金燃烧率不是一般的企业可以承受的。

MRD 检测产品的前瞻性研究上对患者筛选和管理上要求更高。不同于早筛，MRD 检测的入组人选必须为确诊的患者用于预后的监测，在目标人群的数量上远远小于早筛；另一方面，不同于早筛和伴随诊断，MRD 检测产品的使用周期长（一般为两年半），意味着大规模前瞻性研究的时间也需更长，如此，患者的长期管理、样本的长期管理成为挑战。

同时，国内的头部玩家均在实体瘤上有布局，且大多涉猎泛癌种，虽然赛道不甚拥挤，但主流的技术路线为 Tumor-agnostic 和 Tumor-informed 两种，国外亦然。虽有突变+甲基化的创新路径，但目前尝试的创新方向并没有很广泛，且各家竞争实力雄厚，临床之战一触即发。

另一方面，我们看到仍然有获得融资的创新企业，比如艾沐蒽、泛因医学，他们在技术上是佼佼者，同时布局上针对血液瘤打造差异化。艾沐蒽在 2020 年获得 A 轮、泛因医学在 2021 年获得 Pre-A 轮融资，且艾沐蒽和泛生子在 2020 年达成战略合作、其 MRD 检测产品于 2022 年获 CE 认证，2021 年的泛因医学的 MRD 检测产品获 CE 认证。

整体来看，壁垒之下，近年 MRD 检测领域的融资不算密集，对创新企业的要求甚高，且头部玩家实力雄厚，技术进展上基本与国外同步。虽市场规模上不比早筛大，但入局者相较更少、应用上更刚需，指南共识的发布速度更快、临床的呼声更迫切，在国内外的的发展同样有一片不错的天地。具体来看，近年融资情况如下：

图表 4 MRD 检测行业融资盘点

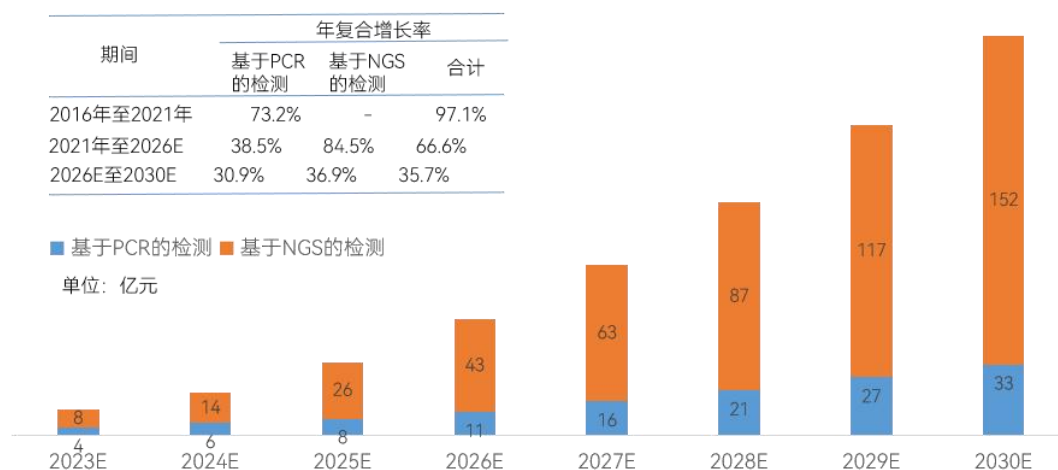
企业	最新轮次	金额	融资时间	投资机构
燃石医学	IPO及以后	2.5亿美元	2020	—
泛生子	IPO及以后	2.6亿美元	2020	—
华大基因	IPO及以后	19.77亿元	2021	—
世和基因	Pre-IPO	8亿元	2019	国新基金、礼来亚洲基金、建发新兴投资、易方达、软银中国资本、瑞华控股、南京江北新区、朗玛峰、天勤君泽、华泰瑞合医疗产业基金
臻和科技	E轮	10亿元	2020	国调基金、泰康资产、建信股权、高瓴创投、苏州中盟信、华兴资本、中金资本旗下基金、经纬中国
鼎晶生物	D1轮	亿元	2022	国科联动（绍兴柯桥）创业投资合伙企业（有限合伙）、宁波创达富能企业管理中心（有限合伙）及其联合体、三亚崖州湾创业投资
海普洛斯	D轮	数亿元	2022	磐谷创投、软银中国、优选资本、深创投、同仁堂养老投资
求臻医学	C2轮	数亿元	2021	沂景资本、临卓产业基金
裕策生物	C+轮	近亿元	2021年	IDG、元知科技医疗、普华资本、蓝色彩虹、深圳繇子财富、贝壳社
吉因加	C轮	7.5亿元	2021	建银国际、达晨财智、金茂资本、GGV纪源资本，阿里健康、园丰资本、建信投资、华金投资、BV百度风投、盛宇投资、隽赐投资、中关村中诺基金、金种子基金、蔚亭资本、北科建科慧创投、创合汇资本等
桐树基因	C轮	5亿元	2021	德福资本、博华资本、海松资本、金圆资本、海创母基金、银河源汇、朗玛峰创投、拓邦投资
至本医疗	C轮	数亿元	2021	IDG资本、平安资本、海富资本、博鳌乐城投资
思路迪诊断	股权交易	15亿元	2020	CPE、中金资本旗下基金、济民可信、青松资本、浦东科创、海尔医疗、睿亿投资、兰尚资本
和瑞基因	B1轮	7亿元	2021	招商局资本、启明创投、君联资本、中金启辰基金、易方达资本、福建创新投资、建发新兴投资
慧渡医疗	B1轮	超亿元	2020	康君资本、弘晖资本、仙瞳资本
允英医疗	B轮	未披露	2018	金坛资本
真固生物	B轮	未披露	未披露	未披露
艾沐葱	A轮	数千万元	2020	泛生子、正方资本
泛因医学	Pre-A轮	3000万	2021	瑞江康圣基金、火花创投、长江源通基金

图片来源：蛋壳研究院

1.3 规模：近六年 CAGR 为 66.6%，将于 2030 年增至 185 亿

中国的癌症预后及监测市场有望加速增长。据沙利文数据，中国的癌症预后及监测市场由 2016 年的 1430 万增至 2021 年的人民币 4 亿元，年复合增长率为 97.1%，且预计将于 2026 年增至人民币 54 亿元，2021 年至 2026 年的年复合增长率为 66.6%，并将于 2030 年进一步增至 185 亿元，2026 年至 2030 年的年复合增长率为 35.7%。具体市场规模如下：

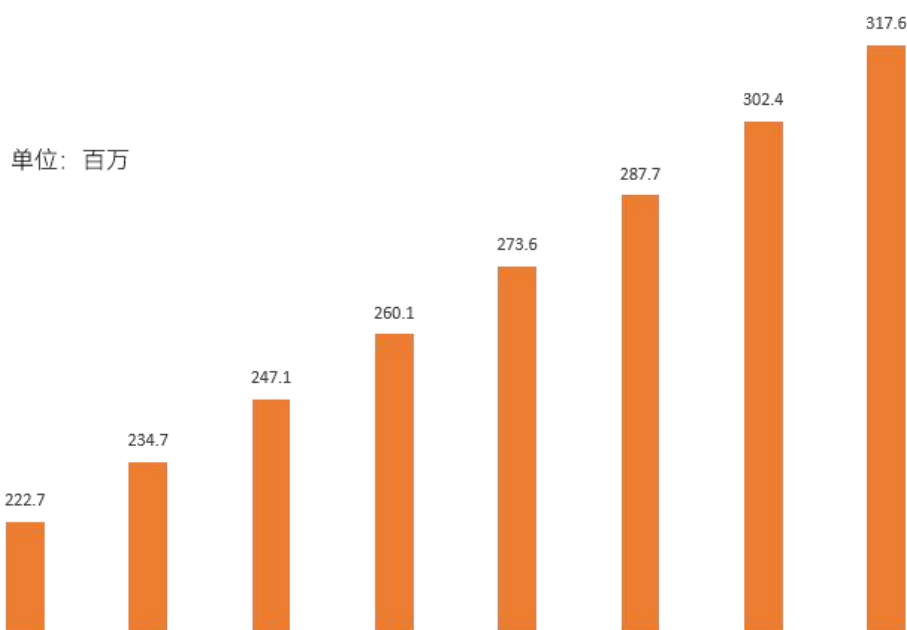
图表 5 基于 PCR 和 NGS 的 MRD 检测行业市场规模



数据来源：沙利文，蛋壳研究院制

迅速增长的老年人将增加精准诊疗的需求量。随着中国老年人口的不断增加，肿瘤精准医疗的需求有望增加。根据国家统计局的资料，中国 65 岁以上的人口由 2016 年的 1.5 亿人增至 2021 年的 2.0 亿多人，预计将于 2026 年超过 2.6 亿，并将于 2030 年进一步增至约 3.2 亿人。而老年人是癌症的高发人群，加之 MRD 检测应用的刚需性，患者粘性高、检测频率高意味着产品的复购率将高。同时，在伴随诊断的铺垫下，花在临床教育和市场教育的时间或将更少。其中，2023 年至 2030 年中国 65 岁以上人口数量预测如下：

图表 6 2023 年至 2030 年中国 65 岁以上人口数量



数据来源：国家统计局，蛋壳研究院制

MRD 的临床认可度随着干预性研究的成熟将增加。MRD 动态监测在诊疗和用药指导方面发挥了重大作用，目前，虽然国内还没有实体瘤 MRD 检测产品获批，但是国外已有相关的设备获批，干预性研究的诸多临床试验也在开展中。同时，国内的相关指南与诸多临床研究数据的发布也明确认可 MRD 检测的价值。比如，《非小细胞肺癌分子残留病灶专家共识》推荐可手术早期非小细胞肺癌患者根治性切除术后，每 3~6 个月进行一次 MRD 检测，MRD 阳性提示复发风险高，需进行密切随访管理。

生物标志物的发现及发展日益增长。MRD 检测要解决的另一个痛点是肿瘤患者的风险分层问题。过去，区分高危患者和低危患者主要依据于肿瘤的大小、分化程度以及基因表达情况，现在，通过 MRD 检测我们可以在分子层面判断肿瘤患者的复发风险，进而对患者进行复发风险的精准分层。随着技术进步，更多生物标志物将被发现，与之伴随的 MRD 检测将用于药企药物上市前后的患者分型，患者预后的复发预测等。

综上，MRD 检测在血液瘤上发展相对成熟，在实体瘤上方兴未艾，以 NGS 的发展为源动力，从 2020 年开始热起来。由于进入壁垒较高，多以头部企业为主，融资轮次集中在 C 轮及以上，目前的年复合增长率预测值为 66.6%。

- 重大事件上，国外以 Natera 和 Guardant Health 公司的获批为代表，国内以指南共识为代表。整体来看，MRD 检测在应用上更刚需，指南共识的发布速度更快、临床的呼声更迫切。
- NGS 经历了“技术探索—技术成熟—临床应用”的过程，这个背景下，2020 年开始，MRD 检测行业在国内外逐渐热起来。随着临床成果发表、产品发布、企业合作，多个不同维度的产业动态陆续登场，目前进入临床研究阶段。
- 近年 MRD 检测领域的融资不算密集，进入壁垒较高，A 轮以下很少，头部效应明显。壁垒之下，对创新企业的要求甚高，且头部玩家实力雄厚，技术进展上基本与国外同步，临床之战一触即发。
- MRD 检测行业的市场规模预计将于 2026 年增至人民币 54 亿元，2021 年至 2026 年的年复合增长率为 66.6%，并将于 2030 年进一步增至 185 亿元，2026 年至 2030 年的年复合增长率为 35.7%。



技术

路径不统一
进入临床验证阶段

第二章 技术：路径不统一，进入临床验证阶段

从用于血液瘤 MRD 检测的流式细胞术到用于实体瘤 MRD 检测的 PCR、NGS，是 MRD 检测在技术上的主要探索。近年，NGS 当属顶流，随着 NGS 技术的逐渐成熟，进入临床专家的视野到被接受，当前阶段，诸多 NGS 技术下的实体瘤 MRD 检测产品进入临床应用研究的阶段。

然而，放眼国内外，NGS 下的技术路径并不统一，不同于前两年各企业在推新的方法学，现在多是用之前很稳定的方法学做临床场景的价值输出、临床有效性的验证，临床之战即将打响。

2.1 应用：NGS 灵敏度最高，实体瘤检测难度更大

目前，MRD 检测的技术主要是流式细胞术、PCR 和 NGS，其中，流式细胞术主要用于血液瘤，PCR 和 NGS 主要用于实体瘤和血液瘤。血液瘤的发展较成熟，在过去的 20 多年中，流式细胞术是临床上检测 MRD 的主要技术手段，近年，随着实体瘤 MRD 检测的应用，PCR 和 NGS，特别是 NGS 在 MRD 检测上的应用越来越广泛。

流式细胞术通过“外在”识别肿瘤细胞，灵敏度不够。流式细胞术通过检测细胞表面是否存在某些蛋白质标记物，来评估样品中是否含有癌细胞，灵敏度大概可以达到 10^{-4} ，也就是从 1 万个细胞中识别出 1 个癌细胞。

具体来看，流式细胞术主要通过“外在”识别肿瘤细胞，其原理是通过正常细胞和肿瘤细胞表面抗原的差异进行筛选。但肿瘤细胞和正常细胞抗原的差异点很少，既要发现更多的不同点，又要能够通过相应的方法检测出来极其困难。所以，流式细胞术敏感度的提升不易。

另一方面，为了得到可靠的结果，需要新鲜的骨髓抽吸样本，然后使用特殊的抗体处理，这种抗体只粘附在带有特定蛋白的细胞上，在样本收集与处理上有难度。目前，国内应用最广泛的常规流式细胞术，检测范围只有 10^{-4} ；国际最先进的二代流式细胞术 NGF，检测范围大概是 10^{-5} 和 10^{-6} ，检测上限是：在 100 万个细胞中，找出 1 个肿瘤细胞，检测时间为 1 天到几天。

PCR 和 NGS 通过“内里”识别肿瘤细胞，灵敏度相对较高。与流式细胞术相反，PCR 和 NGS 则是通过“内里”去识别肿瘤细胞。PCR 可以根据特有的遗传变异，如突变或染色体变异识别恶性肿瘤细胞，本质上是增加或放大少量的特定 DNA 或 RNA 片段，使它们更容易检测和计数。因此，即使癌细胞数量非常少，也能通过 PCR 检测出基因异常，该

检测方法的检测范围大概是 10^{-5} 和 10^{-6} ，即可以在骨髓或血液样本的 10 万到 100 万个正常细胞中识别出一个癌细胞，检测周期为 1 周左右。

肿瘤发生主要因为基因层面分子异常（如融合、突变、重排）等导致的，NGS 便是通过检测基因片段的方式，去识别、追踪肿瘤细胞。从技术角度来说，NGS 的“打击”更加精准，遗漏的概率更小，敏感度更高。

目前，在血液瘤上，国际上最先进的 NGS-MRD 的检测范围可以达到 10^{-5} 和 10^{-7} ，也就是说，NGS-MRD 的上限理论上可以达到 NGF 的 10 倍左右。实际上，在样本量充足的情况下，NGS-MRD 玩家的“下限”基本已能达到 10^{-6} ，这一点也得到了临床专家的肯定。

在 2022 首届血液肿瘤 MRD 高峰论坛上，上海交通大学医学院附属瑞金医院糜坚青教授表示，从一些临床研究来看，不管是移植前还是移植后，NGS-MRD 产品都能比流式细胞术更好地预测患者的复发情况。

下表为流式细胞术、PCR 和 NGS 在检测原理、灵敏度、样本等方面的区别。

图表 7 流式细胞术、PCR、NGS 的区别

技术	流式细胞术	PCR	NGS
检测原理	识别是否有癌细胞表面抗原	检测基因层面分子是否异常（点突变、插入、缺失等）	检测基因层面分子是否异常（融合、突变、重排等）
检测灵敏度	0.1%-0.01%	0.01%-0.001%（血液瘤）	0.0001%（血液瘤）
样本要求	新鲜样本	新鲜或冻存样本均可	新鲜或冻存样本均可
标准化程度	低	高	高
适用癌种	血液瘤	血液瘤、实体瘤	血液瘤、实体瘤
检测时间	1天	1周左右	1-4周
优点	快速、直接定量	高灵敏度	超高灵敏度 可检测进化或新的肿瘤克隆 可监控免疫恢复和重建

图片来源：蛋壳研究院

国外已有相关基于 NGS 的 MRD 检测产品得到了监管机构的认可。2018 年 9 月，Adaptive Biotechnologies 的 clonoSEQ 获 FDA 批准，用于针对急性淋巴细胞白血病（ALL）或多发性骨髓瘤（MM）患者的 MRD 检测。

clonoSEQ 是第一个 FDA 授权的基于 NGS 技术的 MRD 检测产品，其提供给 FDA 的临床数据中，包括 273 名急性淋巴细胞白血病患者，正在评估中的 323 名多发性骨髓瘤患者，和一项包括了 706 名多发性骨髓瘤患者的临床研究。FDA 在最终的审评内容中表示，clonoSEQ 的灵敏度超过 10^{-6} ，在获批的 4 个月后，2019 年 1 月，clonoSEQ 被纳入 Medicare 的医保覆盖范围，解决了大量患者的支付问题。

另外，实体瘤的 MRD 检测难度高于血液瘤。首先，肿瘤具有异质性，每个患者的实体瘤类型不一样，并且每个患者个体内仅携带非常少量相同的基因突变，这意味着 panel 设计的难度大；其次，可检测的 ctDNA 含量低，实体瘤早期释放到外周血中的 ctDNA 含量一般非常少，低于血液量的 1%，那么，实体瘤 ctDNA 的检测需要比血液瘤 MRD 检测有更高的灵敏度，对技术的要求更高。同时，血液瘤和实体瘤在 MRD 含义、检测样本、核酸类型等方面也有区别，具体如下表：

图表 8 血液瘤、实体瘤的区别

癌症类别	血液瘤	实体瘤
MRD含义	微小残留病灶 (Minimum Residual Disease)	分子残留病灶 (Molecular Residual Disease)
检测样本	骨髓/外周血淋巴细胞	外周血血浆
核酸类型	gDNA	cfDNA
核酸起始量	~70ug/2ml全血（骨髓）	~7ng/血浆
检测标志物	BCR/TCR重排	体细胞突变

图片来源：蛋壳研究院

2.2 布局：国内多布局实体瘤，泛癌种普适性更强

MRD 检测在多种实体瘤中均有价值，包括结直肠癌、肺癌、乳腺癌、膀胱癌、食管癌等。但是，各癌种的 MRD 检测技术难度、术后复发率不同，同时，国内外企业在癌种上的布局上也有差异，国内更多企业在实体瘤上布局，本节，我们重点探讨实体瘤的 MRD 检测产品。

实体瘤中各癌种的 MRD 检测技术上难度不一，主要是其释放到血液中的 ctDNA 含量有差异。实体瘤的检测难度高于血液瘤，主要是实体瘤和血液瘤细胞在血液中释放的可检测 ctDNA 的含量不同所致，血液瘤在血液中释放的 ctDNA 远远高于实体瘤。同样，各个癌种突变位点有差异，病灶大小不一，释放在血液中的对应 ctDNA 含量也有差异，意味着各癌种的 MRD 检测技术难度不同。从临床应用的角度看，实体瘤 MRD 检测还处于早期研究阶段，未得到广泛应用。另一方面，早期患者术后血液中的肿瘤细胞残留量极低，实体瘤的 MRD 检测对背景噪音、灵敏度、特异性有着极高的要求，技术门槛非常高。

MRD 检测的技术难点主要体现在突变的个性化、测序深度和背景噪音上。首先，突变具有个性化特点，每个肿瘤患者的突变谱具有较高的分子异质性，同时患者个体中仅携带非常少量相同的基因突变；其次，测序深度高，早中期实体瘤患者释放到外周血中的 ctDNA 含量一般较少，早期肺癌患者 cfDNA 含量平均仅 40-50ng（10mL），需要较高

的测序深度，但也存在有效深度饱和的瓶颈；最后，降噪要求高，单纯地增加测序数据量和深度会带来严重的背景噪音和克隆性造血突变检出等问题，可能导致 MRD 结果的假阴性或假阳性，降噪算法是 MRD 检测的关键技术。

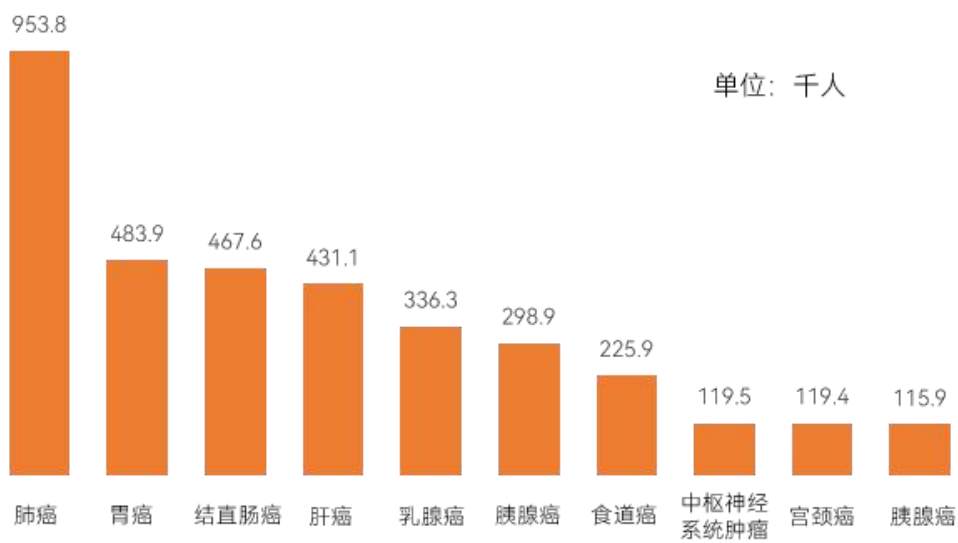
图表 9 MRD 检测技术难点



图片来源：蛋壳研究院

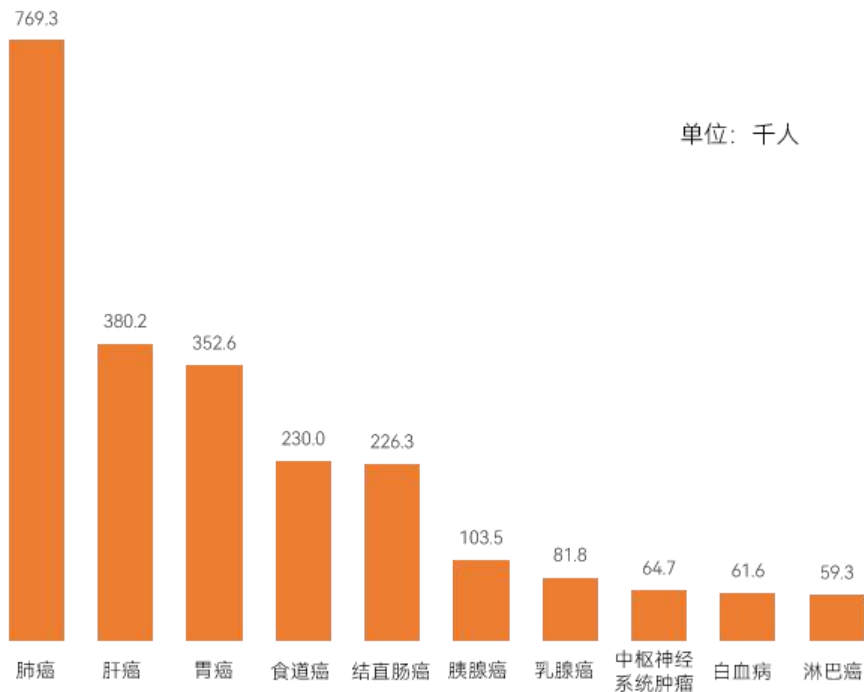
各癌种的新发和死亡人数有差异，肺癌的新发人数和死亡人数最高。肺癌是我国第一大癌症，世界卫生组织国际癌症研究机构（IARC）发布的数据显示，2021 年，中国肺癌新发病例为 95.38 万，死亡人数 79.93 万，发病人数和死亡人数均处于第一位。下图为 2021 年中国癌症发病人数和死亡人数的前十大癌种，不论是新发人数还是死亡人数，肺癌均是第二名癌种的 2 倍左右。

图表 10 2021 年中国癌症发病人数前十大癌种



数据来源：国际癌症研究机构（IARC），国家肿瘤登记中心（NCCR），蛋壳研究院制

图表 11 2021 年中国癌症死亡人数前十大癌种

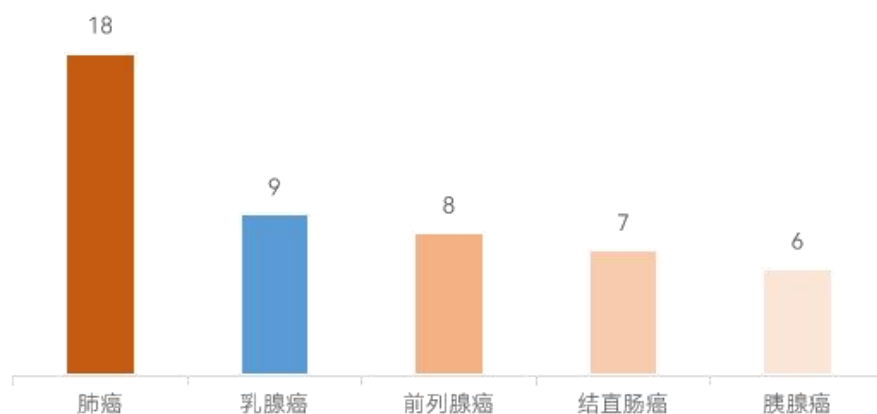


数据来源: 国际癌症研究机构 (IARC), 国家肿瘤登记中心 (NCCR), 蛋壳研究院制

肺癌有最多的生物标志物、较高的术后复发率及最高的 NGS 使用率。对于早期肺癌，尽管进行了手术切除，仍有部分患者出现术后疾病复发或转移，肺癌对于 MRD 检测的依赖度比较强，需要依靠检测结果选择最合适的治疗策略。肺癌 MRD 检测的必要性和迫切性已经得到临床认可，2021 年，在第 18 届中国肺癌高峰论坛，达成了《肺癌 MRD 的检测和临床应用共识》，同年，肺癌有美国国家综合癌症网络 (NCCN) 推荐最多的生物标志物，国内医生在治疗方案决策上会参考这些生物标志物。

下图为 2021 年 NCCN 推荐的常见癌种生物标志物个数，其中，肺癌有 18 个，其次是乳腺癌 9 个。

图表 12 2021 年 NCCN 推荐的生物标志物个数



数据来源: NCCN, 蛋壳研究院制

另外，各癌种的术后复发率也有差异，相比之下，肺癌的术后复发率较高，具体如下表：

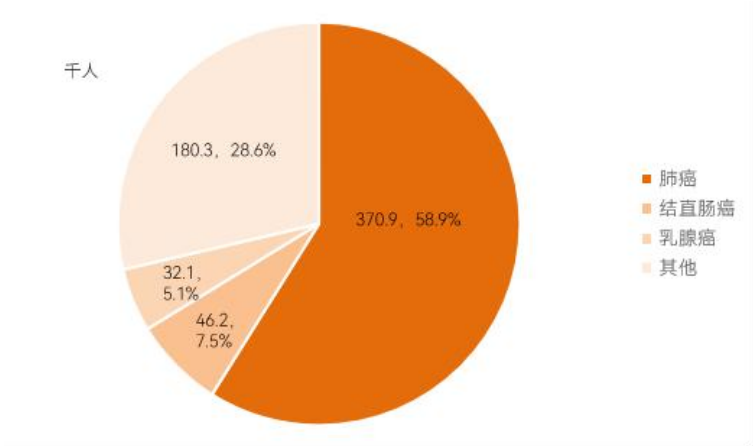
图表 13 常见五大癌种的术后复发率

癌种	分期	术后复发率
非小细胞肺癌	I期	约15-30%（5年）
	II期	约30-50%（5年）
	IIIa期	约50-70%（5年）
	IIIb期	不适合手术
	IV期	不适合手术
结直肠癌	I期	约5%（5年）
	II期	约12%（5年）
	III期	约33%（5年）
	IV期	不适合手术
胃癌	I-II期	约15-20%
	IIIa-b期	约70%（2年）
	IV期	不适合手术
乳腺癌	I期	约10%（5年）
	II期	10%-20%（5年）
	III期	30-40%（5年）
	IV期	不适合手术
前列腺癌	I-IIA期	约15%-20%（10年）
	IIB期	约30%-40%（10年）
	III期	约60%-70%（10年）
	IV期	不适合手术

图片来源：蛋壳研究院

目前，由于肺癌发现的生物标志物及开发的抗癌药物最早且最多，基于 NGS 的治疗选择在肺癌检测上应用最为广泛。如下图，以 2021 年中国基于 NGS 治疗选择的患者数量计，前三大癌种的应用详情如下，其中，肺癌基于 NGS 治疗选择的患者约有 37.1 万名，占 58.95%的市场份额。

图表 14 2021 年中国基于 NGS 治疗选择的患者数量



图片来源：沙利文，蛋壳研究院制

和单癌种 MRD 检测相比，泛癌种普适性更强，Tumor-informed 技术路径下成本差别不大。在实体瘤 MRD 检测领域，布局泛癌种的企业越来越多，泛癌种 MRD 检测不局限癌种，获益人群更广泛，能够对接接受根治性手术或根治性治疗的患者进行动态监控，评估复发的风险，是近来备受关注的实体瘤 MRD 检测产品。泛癌种检测的普适性更强，一方面，即使是在同一个部位，因为细胞学形态的不同，相关突变的位点也不完全相同，比如肺腺癌跟肺鳞癌；另一方面，肿瘤本身会发生一定的远端转移，或者是在耐药后发生一定的转化，可能带来新的病灶、引起新的部位发生突变。

针对同一癌种，单癌种和泛癌种 MRD 检测产品在同样的技术路径下性能是一样的，且成本差别不大，Tumor-informed 技术路径下，WES+个性化 panel 天然适合泛癌种 MRD 检测。所以，泛癌种 MRD 检测的经济性、普适性较高，机制更兼容、获益人群更广。

国外癌种布局有差异，单癌种上结直肠癌 MRD 检测走得较快。从全球市场现状来看，海外头部实体瘤 MRD 企业在癌种布局上各有差异，重复度并不高。全球布局实体瘤 MRD 检测的代表企业有 Guardant Health、Natera、ArcherDX 等。

根据 Guardant Health 公司在 2020 年 AACR 年会上发表的研究成果，针对超过万名患者的前瞻性、多中心结直肠癌筛查研究筛查敏感性达 90.3%，特异性 96.6%。Natera 的实体瘤 MRD 产品已经被用于包括非小细胞肺癌，膀胱癌，乳腺癌，结直肠癌等多个癌种的临床研究；ArcherDX 聚焦于肺癌。

目前，还没有实体瘤的单癌种 MRD 检测产品获 FDA 批准，但是，有相关设备的获批。2021 年 4 月，Guardant Health 的结直肠癌 MRD 检测产品 Guardant Reveal 获得了纽约州卫生部临床实验室评估项目的许可。单癌种上，结直肠癌 MRD 检测走得较快。

泛癌种方面，具有代表性 MRD 检测方法是美国 Natera 开发的 Signatera，该产品已在结肠癌、乳腺癌、肺癌和膀胱癌中进行了临床验证，预测复发灵敏度分别为 88%、89%、92%和 100%。目前，Signatera 已经实现了较为广泛的商业化，同时被纳入美国 Medicare 医保，无论肿瘤类型如何，接受免疫疗法治疗的 Medicare 医保患者都可以使用 Signatera 进行检测。

国外企业对于技术路线的选择也有差异。国外市场中，目前 Guardant Health、Natera 和 Neogenomics 公司的产品已实现商业化，Invitae、Grail 和 Exact Sciences 公司的产品在研发过程当中。其中，Natera、Neogenomics、Invitae 和 Exact Sciences 公司的产品基于 Tumor-informed 路线，Guardant Health 和 Grail 公司选择了 Tumor-agnostic 路线，技术路线有差异。

国内企业主要聚焦在实体瘤，技术路线同样有差异。我们对国内部分企业已发布的实体瘤 MRD 产品进行统计。据不完全统计，截至 2023 年 4 月，国内共发布了 19 款实体瘤

MRD 检测产品，我们按照两种主流技术路径 Tumor-informed 和 Tumor-agnostic 策略统计，具体见下表：

图表 15 国内部分企业已发布的实体瘤 MRD 检测产品盘点

服务提供商	产品/服务名称	癌症类型	技术路径	推出时间
臻和科技	Genecast MRD-Lung (朗微博)	实体瘤	Tumor-informed	2020年11月
	Genecast MRD-CRC (畅微博)	实体瘤	Tumor-informed	2022年2月
	Genecast MRD-Comprehensive (微适博)	实体瘤	Tumor-informed	2022年6月
求臻医学	ChosenPaceMRD1.0	实体瘤	Tumor-informed	2021年12月
	ChosenPaceMRD2.0	实体瘤	Tumor-informed+ Tumor-agnostic	2023年2月
	ChosenPaceMRD优享	实体瘤	Tumor-agnostic	2023年2月
桐树基因	MRDshot	实体瘤	Tumor-agnostic	2021年2月
至本医疗	至美 OriMIRACLES	实体瘤	Tumor-informed	2021年3月
吉因加	Gene+1021+MRD	实体瘤	Tumor-informed	2021年3月
燃石医学	朗微	实体瘤	Tumor-informed	2021年3月
世和基因	术宁SHIEDING	实体瘤	Tumor-informed	2021年3月
海普洛斯	海微清	实体瘤	Tumor-informed	2021年5月
华大基因	华见微	实体瘤	Tumor-informed	2021年6月
思路迪诊断	肺常安康-MRD	实体瘤	Tumor-informed	2021年6月
和瑞基因	和预安	实体瘤	Tumor-agnostic	2021年9月
慧算基因	SMARTOnco MRD&Mutation Assay	实体瘤	Tumor-agnostic	2022年2月
慧渡医疗	PredicineATLAS	实体瘤	Tumor-agnostic	2022年4月
裕策生物	全裕微	实体瘤	Tumor-informed	2022年7月
真固生物	固知微	实体瘤	Tumor-informed	2022年8月

图片来源：蛋壳研究院

臻和科技——国内 MRD 检测主导的行业先行者

覆盖肿瘤三大应用场景，已商业化三款 MRD 检测产品。臻和科技是中国领先的创新肿瘤分子诊断及检测公司，技术全面覆盖用药指导、预后预测和早筛三大应用场景。作为 MRD 检测主导的行业先行者和龙头企业，公司已商业化五款癌症预后及监测产品，含 3 款 MRD 检测产品。2020 年 11 月推出非小细胞肺癌 MRD 检测产品「朗微博」；2022 年 2 月推出结直肠癌 MRD 检测产品「畅微博」；2022 年 6 月推出泛癌种 MRD 检测产品「微适博」。目前，已有 377 家医院订购、1720 名医生推荐、逾 12000 名患者该服务，同时，公司推出一体化一站式进院方案，为医院提供从样本制备到报告生成的全自

动一站式服务。

依托 MRD 专属检测平台 MinerVa[®]，构建底层技术护城河。从深度、广度、洁净度等维度考虑，公司自主研发了 MRD 专属检测平台 MinerVa[®]。MinerVa[®]平台具有以下优势：

1、严格验证的固定 Panel：利用臻和科技的 NGS 大 Panel（百适博[®]），采用组织先验（tumor-informed）策略，形成患者的个性化基因变异图谱，定向追踪个性化变异。

2、综合突变追踪的广度与深度：广度上涵盖 700+基因的固定 Panel，可追踪更多变异信号，全面覆盖肿瘤变异相关通路；深度上通过差异权重的 Panel 设计，在肿瘤热点区域实现超高深度（30000X）测序。

3、特有算法确保检测准确度：基于上千阴性血浆数据的基线背噪库，结合多位点联合置信概率分析，确保检测结果判定精准。MinerVa[®]平台具有超高灵敏度和特异度，最低检出限（LOD）可低至 0.007%，追踪不同数量变异的特异度稳定在 99.5%以上。

图表 16 臻和科技的 MinerVa[®]平台



图片来源：臻和科技

开展大规模前瞻性研究，持续打造产品竞争力。臻和科技在 MinerVa 平台技术开发和验证的基础上与四川大学华西医院刘伦旭教授等团队共同发起大规模多中心前瞻性肺癌预后研究 LUNGCA，通过评估围术期 ctDNA 预测 I-III 期肺癌的复发情况。其中，入组总数超过 400 例，入组患者 I 期占 67.0%，肺腺癌占 84.8%，中位随访时间 1068 天。另外，公司与豪森药业合作，在中国 34 个临床中心开展前瞻性 MRD 分层 III 期试验。未来，臻和科技将覆盖更多癌种的全周期应用，围绕临床需求持续优化产品性能、提高性价比。

2.3 主流：Tumor-informed 和 Tumor-agnostic 各有特色

接下来我们重点探讨 NGS 技术下用于检测 ctDNA-MRD 的产品，其中的技术路径主要分为两大类：肿瘤组织先验分析（Tumor-informed assays）和肿瘤组织未知分析（Tumor-agnostic assays）。目前，不论是国外还是国内，学术还是临床，对这两种技术路径多有争论，总体来看，这两种技术路径各有特点，互为补充。

肿瘤组织先验分析（Tumor-informed assays）需要对肿瘤组织进行 WES+个性化 panel 的检测。肿瘤组织先验（Tumor-informed）策略首先需要对患者的肿瘤组织进行高通量测序（以 WES 为主），确定每位患者的肿瘤特异突变，并且选择一定数量的高丰度的躯干突变定制个性化 panel（通常只包括 16~50 个肿瘤特异突变），最后在患者血浆 ctDNA 中检测这些突变，相当于 WES+个性化 panel 的检测。肿瘤组织先验分析策略因检测突变靶点少，大幅降低了由于技术和生物背景（比如克隆性造血）导致的假阳性风险，也因此可以进行极高深度的测序，提高检测的灵敏度，代表产品包括 Signatera。

这种检测方法的优势是敏感度特别高，因此最适合应用于对敏感度要求非常高的场景。比如根治性手术之后，体内的肿瘤负荷非常小，此时就需要通过高敏感度的检测方法来进行更好的 MRD 评估，而对于晚期患者治疗过程当中的一些新突变的检测，这种检测方法就不是特别适合。但是，个性化 panel 的样本可及性差，因为必须有组织样本，所以不适合根治性放化疗等无组织的患者，同时，对于组织异常如肿瘤细胞含量低、组织结果阴性的情况也无法追踪。

肿瘤组织未知分析（Tumor-agnostic assays）不需要获取肿瘤组织，进行固定化 panel 检测。肿瘤组织未知（Tumor-agnostic）策略主要是用一个普适性、一般有三四百个基因甚至更多基因的大 panel 进行检测，相当于固定化 panel 的检测。采用固定的突变 panel，无须预先获取患者肿瘤组织进行测序，可以大幅简化流程、降低成本及缩短患者 MRD 状态评估周期。在制定患者辅助治疗的决策过程中，辅助治疗的延迟可能会降低治疗疗效，因此快速评估患者 MRD 状态，从而尽早进行临床决策也十分重要。

代表性的产品如 Guardant Reveal MRD 检测产品，Guardant Reveal 采用固定化的 panel 检测 ctDNA 甲基化和基因组突变。

其缺点是敏感度相对低一点，最适用于晚期肿瘤患者，因为晚期患者的肿瘤负荷高，体内的 ctDNA 含量也非常高，对检测敏感度的要求相对不高。晚期患者在治疗过程中会出现新的耐药基因的突变，需要通过一个大 panel 来进行评估，肿瘤组织未知分析在这种场景下有很好的应用前景。

就监测突变数量上，肿瘤组织先验分析（Tumor-informed assays）优于肿瘤组织未知分析（Tumor-agnostic assays）。患者个性化 panel 覆盖的位点数量由方法学设定，常见的个性化 panel 监测 MRD 选择监测 16 个或更多的突变。而固定化 panel 监测 MRD 的突变数量在不同患者中存在较大差异，不同癌种患者在突变图谱上也存在较大差异，相同癌种不同患者间突变同样存在异质性，CAPP-seq 技术采用肺癌 panel，平均每位患者检测到 4 个突变。

所以，个性化 panel 监测的突变数量往往会优于固定化 panel，而监测的突变数量可能会影响 MRD 监测的灵敏度，监测的突变数量越多，灵敏度也会越高。

就监测突变质量上，肿瘤组织未知分析（Tumor-agnostic assays）优于肿瘤组织先验分析（Tumor-informed assays）。固定化 panel 是预先选择与癌种相关的基因并设计为固定的 panel，这些基因是驱动或潜在驱动基因，或至少与肿瘤的发生发展密切相关的基因。而个性化 panel 需要先进行 WES 测序，但 WES 测序往往会检测到一些罕见或从未见过的基因，针对这些陌生基因设计的患者个性化 panel 存在不确定性，因为这些基因与肿瘤发生发展的相关性有多高，究竟在肿瘤中发挥什么样的作用不够明确。

另一方面，WES 检测的突变数量往往较多，具体选择哪些突变进行追踪也可能存在主观性，在如此短的周期内难以很好地进行筛选。因此，在监测的突变对象方面，固定化 panel 可能存在一定的优势。

就监测 panel 的质控上，肿瘤组织未知分析（Tumor-agnostic assays）优于肿瘤组织先验分析（Tumor-informed assays）。临床上成熟的 NGS 检测 panel 需要经历探针设计、探针合成、探针库优化、性能验证等各个复杂环节，全程至少需要耗时数月甚至更长时间，来保证不同位点组合整体均一性，以确保检测结果的可靠性和稳定性。

固定化 panel 在临床推广前经过长周期严格的探针设计、流程优化和反复验证等工作，panel 的性能相对稳定、可靠。而患者个性化 panel 在 WES 测序完成后，要在短周期内完成个性化探针的设计和临床检测，对追踪位点检测的质量控制带来了巨大挑战，这种快速设计 panel 的可靠性和稳定性可能有欠缺。因此，患者个性化 panel 的策略在检测可靠性和稳定性方面存在不足。

同时，在用药指导上，固定化 panel 相比更多针对相对热点的突变，而这些突变所涵盖的药物选择更充分，辅助治疗效果更好。

在肿瘤时空异质性克服上，肿瘤组织未知分析（Tumor-agnostic assays）优于肿瘤组织先验分析（Tumor-informed assays）。首先，由于肿瘤异质性，部分患者特定肿瘤组织样本检测到的突变信息可能无法很好地反映肿瘤整体，以及未来远处转移部位的基

因突变情况，因此，基于局部肿瘤组织信息定制的 panel 代表性可能存在不足，或许会漏检部分突变；其次，原发肿瘤基因组图谱可能会随着临床治疗和疾病的进展发生改变，同时，肿瘤克隆也可能一直处于不断进化中，个性化 panel 只顾及了原来肿瘤组织中的突变，而无法对一些新发的突变进行覆盖，也使得 MRD 的后续监测准确性可能有所下降。而固定化 panel 覆盖的基因数量更多，除了检测肿瘤组织携带的突变外对于肿瘤新发突变也可能被覆盖和检测。因此，在这方面固定化 panel 也存在一定优势。下表为 Tumor-agnostic 和 Tumor-informed 策略的区别，包括检测策略、深度、性能等。

图表 17 Tumor-informed 和 Tumor-agnostic 的区别

技术路线	Tumor-informed(WES+个性化探针)	Tumor-agnostic（固定化panel）
检测策略	组织先验，个性化追踪	无组织结果参考，进行ctDNA检测
深度	深度极高（10w×，扩增子）	深度高（3.5w×，捕获）
性能	灵敏度较高，特异性较高	灵敏度较低，特异性较低
最低检测限	0.004%-0.0007%	0.1%
检测的突变量	较高	较低
是否涵盖新发位点	否，仅追踪组织WES检出的位点	是
检测基因数量	较少	较多
成本	较高	较低
检测周期	约1个月	6-8天
用药指导制约因素	组织深度低，低频检出能力低；DNA和RNA融合欠缺；无HRD	ctDNA的缺陷（CNV,融合等）；小panel的缺陷（覆盖不全）
肿瘤时空异质性	较高	较低
样本可及性	较差	较好
用药指导能力	较低	较高
更适用阶段	早中期	晚期

图片来源：蛋壳研究院

在审批与监管方面，肿瘤组织未知分析（Tumor-agnostic assays）可能相对容易些。相比个性化 panel 的千人千面，固定化 panel 标准化程度会更高，比如，结肠癌 NCCN 指南引用的文献主要基于 Tumor-informed。另外，个性化 panel 在监管上会有一定的挑战，或许，最终批准的不是固定的产品，而是一个标准化流程，这还需要和监管部门达成共识。

总之，MRD 检测的不同技术流派都有各自的优缺点，而临床实践是检测的唯一标准。现阶段 MRD 在不同实体瘤中的研究多集中在预后方面，而且偏向于观察性质的研究，基于 MRD 的干预性研究在国内外已有开展，但是相关的数据报道还比较少。这主要因为在临床证据上，实体瘤 MRD 检测与驱动基因检测不同，需要长时间的动态随访，收集高质量的临床数据，才能有力证明 MRD 的临床价值。

比如，臻和科技与四川大学华西医院刘伦旭教授等团队合作，发起大规模多中心前瞻性肺癌预后分子标志物研究 LUNGCA，入组患者总数超过 400 例，I 期占 67.0%，肺腺癌占 84.8%，中位随访时间为 1068 天。数据显示，术后一个月内 ctDNA-MRD 阳性患者复发率为 80.8%，显著高于阴性患者的 16.2%。

随着 MRD 检测技术的不断成熟，在未来或将有更多的前瞻性、干预性研究来检验技术的可靠性，同时，将进一步证明 MRD 检测的临床预测价值和临床决策参考价值。

2.4 创新：多突变、多组学、AI 赋能

除了 Tumor-agnostic 和 Tumor-informed 两种主流的技术路径外，MRD 检测技术还有其他的多创新方案，这些创新解决方案主要是通过检测更多生物标志物，提高单次检测的灵敏度，主要包括增加生物标志物的数量与种类等。我们看到探索的方向有增加检测突变数量的多突变检测、增加检测种类的突变+甲基化多组学联合检测以及突变+染色体的联合检测等。同时，在算法平台和 AI 应用上，有开发特定的算法平台及 AI 赋能挖掘突变位点的方案等。

增加检测突变数量的多突变位点检测可提高灵敏度。针对肿瘤组织先验分析（Tumor-informed assays）这个技术路线，国内外企业都在开发自己的方案。比如最经典的 signatera 只用 16 个位点，但现在有企业在位点的选择上进行扩充，通过增加检测的突变数量提高灵敏度。除了 WES 检测还有用 WGS 的方式去做组织突变检测，进一步提高灵敏度。

增加检测种类的突变+甲基化检测可提升产品性能。与其他生物分子标志物临床应用相比，DNA 甲基化修饰通常在肿瘤早期就开始出现，且肿瘤组织 DNA 甲基化在大量基因区域通常保持较好的一致性，并具有组织和癌种间的特异性，可用于不明位置原发性癌症的组织溯源。肿瘤特异性 ctDNA 甲基化检测在手术或其他根治性治疗后肿瘤 MRD 检测中有潜在的应用价值。

比如，血浆 Septin9 基因的甲基化水平检测在辅助结直肠癌和食管癌诊断中有较好的灵敏度和特异性，并已有获批试剂盒用于结直肠癌的辅助诊断。另外，用于评估术后 ctDNA 甲基化检测在指导辅助化疗中的应用价值的前瞻性临床试验正在进行，通过多重 PCR 或 NGS 检测多个 ctDNA 甲基化位点可以提高 MRD 检测的灵敏度。

通过对染色体不稳定性的检测可有效识别肿瘤转移。血中的信号来源于不同的组织器官，仅凭对 ctDNA 中点突变、插入缺失等变异的检测，对肿瘤的转移、组织特异性的信号判断可能不足。癌症的特征包括在多步骤发展过程中获得的六种生物学能力，包括维持增殖信号、避开生长抑制因子、抵抗细胞死亡、无限复制、诱导血管生成、激活入侵和

转移。这些特征的基础是染色体不稳定性，它产生的基因多样性加速了上述功能的获取及炎症反应。

染色体不稳定性是细胞癌变的基础，中低水平的 CIN 赋予了肿瘤细胞生长优势，高水平 CIN 与肿瘤转移相关。超过 25000 例样本、50 个癌种的 MSK-MET 研究证实了染色体不稳定性与肿瘤转移负荷的关系。因此，引入染色体不稳定性，对于评估肿瘤复发转移是很好的补充，能更好地为临床治疗提供决策参考。

比如，慧算基因结合 ctDNA 突变和染色体不稳定性双重信号，全面捕获肿瘤发生和进展过程中的分子和细胞层面变异。其中的染色体不稳定性判读来自染色体拷贝数或结构变异及核小体缺失区域信号，可有效提高对肿瘤转移和复发的识别。

肿瘤组织和 ctDNA 同检策略。该策略同时对肿瘤组织样本进行全外显子测序及对患者血浆 ctDNA 进行固定 panel 深度靶向测序，整合两种样本的数据，通过生信算法判断 MRD 状态。这类技术的固定 panel 一般采用热点突变，在一定程度上简化了流程。但是由于肿瘤患者个体差异，在一部分患者中可能不存在固定 panel 中的任何突变。增加固定 panel 涵盖的热点突变数目则会导致测序成本提升。目前如 Safe- SeqS 及国内多个 MRD 检测产品都基于这一策略。多个前瞻性临床研究数据显示，该策略在非小细胞肺癌和结直肠癌术后复发或转移风险预测和辅助治疗分层中具有明确的临床指导效能。

另外，还有 CTC 循环肿瘤细胞+ctDNA 的联合检测、染色体的片段组学检测等，以及对已获批的 MRD 检测试剂进行效果监测，提升产品性能等创新方案。

除了提高检测的种类和数量外，算法平台的降噪也很关键。针对肿瘤组织未知（Tumor-agnostic）策略，通过算法降噪如排除克隆性造血因素、提高检测的特异性也很关键，比如，在热点突变癌种或者是偏晚期的场景用固定化 panel 检测。但是，在患者异质性比较强或没有热点突变的癌种上，以及在更早期地对灵敏度和特异性要求非常高这样场景中，就需要用更高灵敏度的个性化定制检测方法，实现对临床不同应用场景的适应。这就需要算法在不同样本、不同测序平台、不同的 panel 等，都能够实现非常高准确度突变追踪。

比如，臻和科技的 MinerVa®平台采用 769 基因 panel（产品：百适博®），可覆盖驱动突变、克隆性突变和搭车突变等多种突变类型，并采用差异权重的 panel 设计，覆盖肿瘤热点区域检测深度高（ $\geq 30000\times$ ），为 MRD 检测灵敏度提供保障。

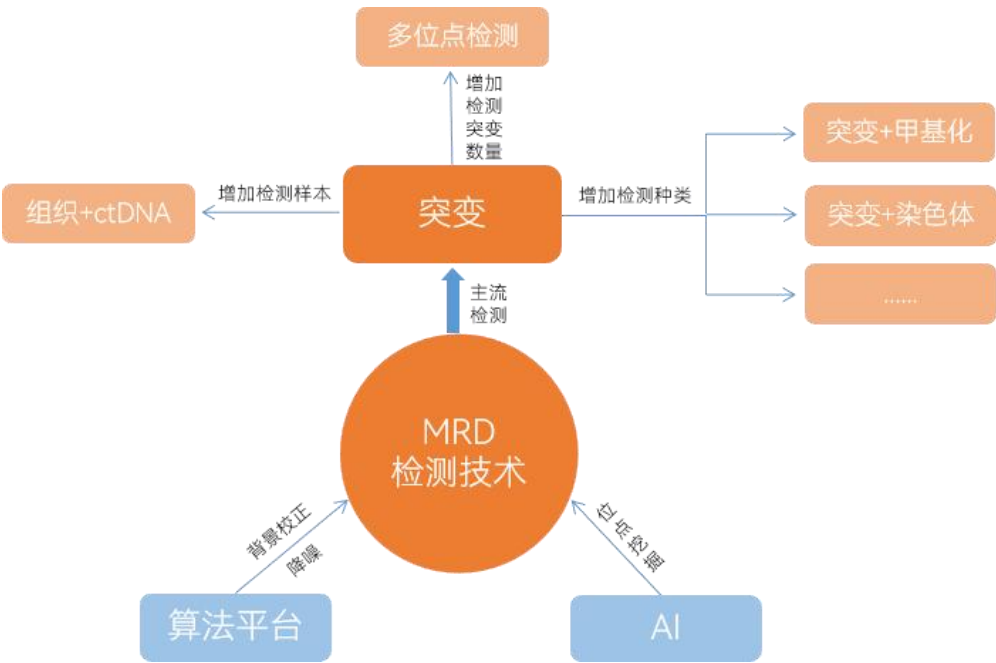
AI 技术可帮助优化检测方法，提高检测性价比。在设计固定化 panel 时可通过 AI 技术从几十万或更多的样本数据中挑选重要位点，结合发生频率、肿瘤类型、样本类型、检测深度和检测下限等参数形成一个比较经济实用、高效 panel 的检测方案，筛选出的位点可针对单癌种或泛癌种。AI 技术通过模型训练，对发现新位点、新的生物标志物有重

要意义，可满足 MRD 检测的大 panel 检测需求，未来，随着样本量的积累 AI 技术将发挥更重要的作用，进一步为 MRD 检测提供优选解决方案。

比如，慧算基因结合自有样本数据库，通过 AI 技术快速形成了基于 NGS 的特色 MRD 解决方案，可适用于泛癌种 MRD 检测。另外，经大数据挖掘出新的甲基化标志物，该 marker 在 17 种实体瘤中表现出高度甲基化，可用于泛癌种 MRD 检测并有效降低成本。

在技术发展相对成熟的时候，AI 或可起到辅助决策的作用。在技术发展成熟时，AI 或可提供方案推荐，包括 MRD 检测方案和下游决策方案，起到辅助决策、辅助筛选的功能。比如，有些癌种在术后或者在放疗、化疗前后检测 MRD，AI 可帮助医生做病人的全程管理。比如，根据患者情况提醒医生何时需要为患者做 MRD 检测；得到检测报告后，AI 可以给到一定的治疗方案推荐，如联合用药或者不改变用药治疗方案等辅助临床决策。这个过程中，AI 通过集合数据、训练案例进行评估优选方案或方案进行排序等。具体来看，MRD 检测的技术创新方案主要如下图：

图表 18 MRD 检测技术创新方案



图片来源：蛋壳研究院

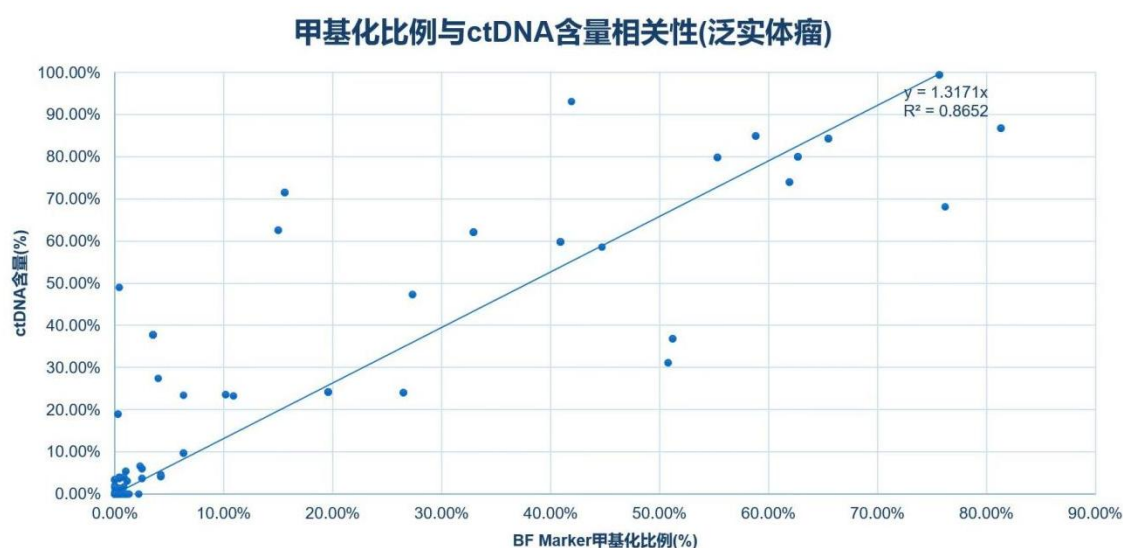
慧算基因—布局 AI+精准诊疗，提供全面解决方案

慧算基因是发改委首批“国家基因检测技术应用示范中心”和“高发肿瘤及遗传性疾病基因检测示范中心”，公司致力于成为生物学大数据领域领导者，提供含肿瘤在内的 AI+精准诊疗全面解决方案。基于生物数据和医学数据的 AI 评估模型和智能检测中心，公司提供贯穿诊疗全过程的早期诊断、个性化用药、MRD 监测智能诊疗服务，为药物研发机构提供 phase1-4 的 AI 引擎研发服务，同时为慢病管理、遗传性疾病、传染性疾病、

神经免疫性疾病提供相关解决方案，为分级诊疗提供基于隐私计算的平台建设服务。

发现强相关甲基化 marker，大幅降低实体瘤 MRD 检测成本。慧算基因通过大样本数据挖掘发现了一个影响多种实体瘤发生发展甲基化 marker（命名为 BF Marker），各实体瘤患者血液样本中 BF Marker 的甲基化比例与 NGS MRD panel 检测的突变比例及 ctDNA 含量呈现高度相关性。泛癌相关性 0.82，细分癌种中，肺癌相关性 0.88，肠癌相关性 0.97。BF Marker 在 17 种实体瘤中表现出相同的甲基化模式，同时影响肿瘤相关通路及细胞功能（分化、增殖及迁移），不需要检测大量位点，只需追踪 BF Marker 甲基化模式改变，即可实现精准、低成本检测。慧算基因基于 BF Marker+qPCR 开发的实体瘤 MRD 产品，可检测低至 10 拷贝的甲基化基因组，动态反应血液 ctDNA 含量的变化，大幅降低实体瘤 MRD 检测及动态监测的成本。

图表 19 甲基化比例与 ctDNA 含量有较强的相关性



图片来源：慧算基因

AI+串联知识库，打造肿瘤精准用药图谱。慧算基因打造的肿瘤精准用药知识图谱（CancerLinkX）利用深度学习和 NLP 技术，涵盖了超过 300 万种癌症医学领域实体概念，超过 600 万种概念关系，可实现语义层面智能化的检索。商业化上，慧算基因已帮助用户完成超 15 万例肿瘤专病的数据采集、数据存储和数据解读，完成数十套 REW 系统安装，与超过 20 家医疗机构共建肿瘤 LDT 智能检测中心及 AI+转化研究中心。公司获得软件著作权和专利超 80 项，发表 SCI 文章超 200 篇，自主研发的泛实体瘤 MRD 检测试剂盒及肿瘤精准医疗分析系统已获 CE 认证。未来，慧算基因将持续为生物大数据助力，结合 AI+精准诊疗方案，为临床提供超高性价比的产品。

综上，NGS 下的实体瘤 MRD 检测技术路径并不统一，国内外主流的两项技术路径为 Tumor-informed assays 和 Tumor-agnostic assays，两者各有特色。同时，技术创新上，突变+甲基化为主要探索方向，另外还有突变+染色体、特定算法平台及 AI 赋能等。

- 实体瘤的 MRD 检测难度高于血液瘤、各癌种的 MRD 检测技术上难度不一，主要是其释放到血液中的 ctDNA 含量有差异。MRD 检测的技术难点主要体现在突变的个性化、测序深度和背景噪音上。
- 和单癌种 MRD 检测相比，泛癌种普适性更强，Tumor-informed 技术路径下成本差别不大，国内企业主要聚焦在实体瘤，且泛癌种多有布局。实体瘤中，肺癌的新发人数和死亡人数最高。
- Tumor-informed assays 和 Tumor-agnostic assays 各有特色，国内外企业在这两种技术路径的布局基本各占一半，技术可靠性有待进一步的临床验证。
- 创新方案主要是通过检测更多生物标志物来实现，包括增加生物标志物的数量与种类。突变+甲基化为主要探索方向，另外还有突变+染色体、特定算法平台等。同时，AI 可以通过挖掘重要位点来提高检测性价比。



商业化

LDT为主
和药企合作为辅

第三章 商业化：LDT 为主，和药企合作为辅

目前，国内还没有实体瘤 MRD 检测产品获 NMPA 批准，现有的商业模式以 LDT 为主、和药企合作为辅，支付层面上，国内的 MRD 检测产品鲜有和保险合作。整体来看，MRD 检测行业还处于商业化初期阶段，还有很长的路要走。接下来，我们重点介绍 MRD 检测行业主要的两种商业模式：LDT 模式及和药企合作的模式。

3.1 LDT 模式：LDT 试点进入实施阶段，将不断规范

总体来看，国内 LDT 政策不断规范，目前，LDT 院内试点进入实施阶段。

国内 LDT 首次规范，对创新项目的监管加强。2021 年 3 月 18 日，由国家药监局正式发布最新修订的《医疗器械监督管理条例》（以下简称《条例》），对 LDT 模式给予了认可。《条例》第 53 条就 LDT 的使用场景给出了明确的规范要求，这也是政策上首次就 LDT 使用场景和规范层面作出要求。

《条例》要求 LDT 需在满足以下三个条件下使用：1、国内尚无同品种上市的体外诊断试剂；2、医疗机构内自研自用；3、在执业医师指导下使用。可以看出，政策上对于创新项目的监管越来越规范。

2021 年 7 月 15 日，《中共中央国务院关于支持浦东新区高水平改革开放打造社会主义现代化建设引领区的意见》第四条明确提出：在浦东新区范围内允许有条件的医疗机构按照相关要求开展自行研制体外诊断试剂试点。

2022 年全国两会期间，全国人大代表、广州医科大学附属市八医院感染病中心首席专家蔡卫平提出建议：对于我国医学检验部门现状而言，发展 LDT 的需求非常紧迫，建议加快推动医学检验实验室自建检测方法服务于临床，有条件允许第三方医学检验机构开展 LDT 服务于临床。全国政协委员、中国工程院院士陈赛娟也提交了《关于大力推进基于“第二代测序”临床实验自建项目（LDT）开展的建议》，这份提案认为，首先应尽快在医疗机构开展临床实验室自建项目。

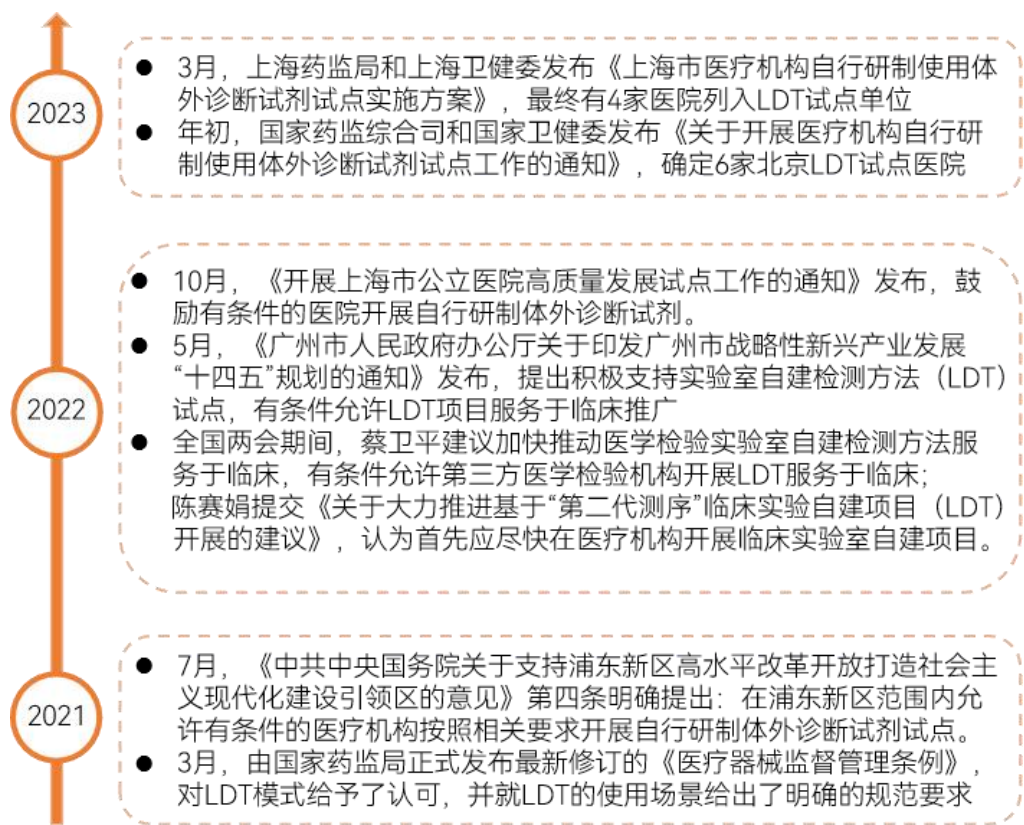
多方推动下，各地开始对 LDT 模式展开探索。2022 年 5 月 5 日，广州市人民政府公报发布《广州市人民政府办公厅关于印发广州市战略性新兴产业发展“十四五”规划的通知》，文件中提出：瞄准精准医疗、智慧医疗需求，依托基因检测和个体化治疗技术进步，构建精准诊疗平台和临床转化体系，建设国际领先的精准医疗中心，积极支持实验室自建检测方法（LDT）试点，有条件允许 LDT 项目服务于临床推广。

2022 年 10 月 9 日，上海市深化医药卫生体制改革领导小组办公室印发《开展上海市公立医院高质量发展试点工作的通知》（以下简称《通知》）。《通知》中强调，要认真落实公立医院高质量发展的重点任务，打造科创引领的产学研一体化发展新趋势，鼓励有条件的医院开展自行研制体外诊断试剂。

重磅文件陆续发布，国内 LDT 试点正式进入实施阶段。2023 年初，国家药监综合司和国家卫健委发布《关于开展医疗机构自行研制使用体外诊断试剂试点工作的通知》。其中，试点医疗机构包括：北京协和医院、北京医院、中日友好医院、中国医学科学院肿瘤医院、中国医学科学院阜外医院、北京大学第一医院这 6 家医院，这是继 2022 年 9 月征求意见稿后的首份正式文件。

2023 年 3 月，上海药监局和上海卫健委发布《上海市医疗机构自行研制使用体外诊断试剂试点实施方案》，最终有 4 家医院列入 LDT 试点单位，分别为复旦大学附属肿瘤医院、上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心、复旦大学附属中山医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院。

图表 20 近年国内 LDT 相关政策和通知



图片来源：公开资料整理，蛋壳研究院制

总体来看，上海 LDT 试点政策文件更具实操性，要求更细致。上海是基于国家药监综合司和卫健委发布的政策，针对上海区域做了具体实施规定。两者核心内容一致，如都

强调管控风险，将医疗机构作为主体责任方，企业方可作为受托方等，但仅限于本市具有相关资质的企业。

细致性表现在强调风险可控的大前提下可先行先试，优先满足罕见疑难病诊治、出生缺陷诊断等临床需求方向。并将人员要求和管理要求做了细化，其中，管理要求主要体现在对医疗机构条件的要求上，共有 7 条，针对每个环节做出了明确的管理方向。比如，研发阶段、学术审查阶段、风险管理机制、信息管理系统等。同时，在人员要求处，规定试点医院 LDT 项目负责人和质量负责人不得相互兼任。

在学术和伦理审查处，规定学术审查机构人员的专业组成和副高以上职称；规定备案资料不全或不符合要求时，主管部门应当一次告知需要补正的全部内容；规定相关文件记录应当保存不少于 3 年；特别提及发生群体性投诉时的风险管控，同时要求自制试剂包装标签上应当清晰标识该产品为本医疗机构自行研制体外诊断试剂，仅限本机构内使用。其中，本机构不包括医联体、医疗集团的其他医疗机构。

这两个文件均有管控风险，看重医院资质，院企合作上要求双方划分权责。国家药监综合司和卫健委发布的文件对试点医院的资质有要求，要求参加 LDT 试点的医院满足 2 个条件，拉高了试点医院的门槛。具体如下：1、已完成医疗器械临床试验机构备案的三级甲等医疗机构，并开展过体外诊断试剂临床试验；2、具有与所开展自制试剂相对应的诊疗科目。

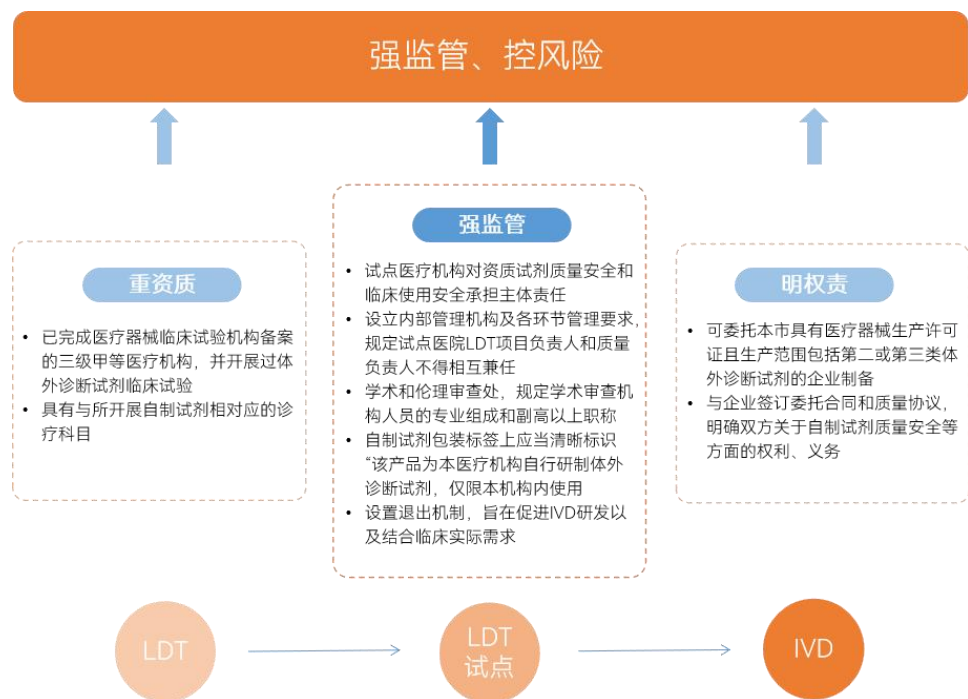
另外，这两个文件都指明医疗机构可自行制备或者委托本市具有医疗器械生产许可证且生产范围包括第二或第三类体外诊断试剂的企业制备，这是对企业的要求；同时，要求医疗机构应当与受托生产企业签订委托合同和质量协议，明确双方关于自制试剂质量安全等方面的权利、义务；另一方面，设置了退出机制，旨在促进 IVD 研发以及结合临床实际需求。在鼓励申报注册处，这两份文件都明确受益为“自制试剂向注册体外诊断试剂转化”模式。

目前的难点在于如何基于新的技术进行规范管理。虽然 LDT 试点已进入实施阶段，但是，具体细节怎么操作并没有特别清楚的说明。如果完全按照文件的标准来做，可能对于医院和企业都很有挑战，那么，是否会有落地的标准范围是接下来要重点关注的方向。

总体来看，标准化在现阶段有一定难度。一方面，新技术的细节问题目前很难去界定；另一方面，数据共享与监管问题、院企以怎样的模式展开技术合作、院企的权责划分等问题需要商榷。

下图为这两份院内 LDT 的政策要点，政策旨在强监管、控风险，要求重资质、明权责，具体如下：

图表 21 两份院内 LDT 试点文件要点



图片来源：公开资料整理，蛋壳研究院制

3.2 药企合作：互利共赢，逐步向早期拓展

实体瘤 MRD 检测已经不仅仅局限于“肿瘤复发监测”概念，而是伴随整个肿瘤诊疗周期，从预后判断到先于影像学预测复发，从提供用药指导信息到药物疗效评价、耐药克隆监测等，是一个比较好的肿瘤诊疗工具。整体来看，MRD 检测企业和药企可实现合作共赢。

药企研发肿瘤药物呈现从晚期患者向早期患者拓展的趋势。站在药企角度看，大量药企已经将目光从晚期肿瘤患者扩大到早期患者的辅助及新辅助治疗，不论是靶向治疗还是免疫治疗，都呈现出了从晚期患者向早期患者拓展的趋势。相比晚期，早期肿瘤患者接受治疗后，需要更长的随访时间，更大规模的研究，更多的随访管理投入，才能达到预设的临床终点。针对早期肿瘤患者的 MRD 检测天然匹配药企研发早期肿瘤药物的需求。

基于 ctDNA 的药物靶点高灵敏度检测也契合了靶向药物开发的新需求。目前，肿瘤靶向药物是针对特定基因驱动突变的分子靶点来设计，不拘泥于某个具体的癌种，而是在泛实体瘤中对药物敏感突变做精准的人群筛选，泛癌种 MRD 检测能够为这类药物开发提供高效的支持。对于泛癌种 MRD 产品而言，指导用药是其核心价值之一，通过精准评估 MRD 状态，以及靶向突变的状态，让更多不同癌种的患者获益，面向的是更大的市场。

MRD 检测企业和药企在药物上市前后都可合作，加速新药研发。对药企而言，MRD 检测产品可用于实体瘤临床治疗，用于患者筛选、监测，加速新药研发。一方面，在药物上市前，MRD 的检测是药企临床实验很重要的部分，药企需要在临床实验中做入组筛选，对患者进行分层，以及探索标志物的研究和伴随诊断的标志物；同时，临床试验的结果有一部分以 MRD 作为病人入组的依据和基础，作为治疗分层的基础，药企可根据 MRD 检测结果结合整个治疗方案做回顾性研究。另一方面，在药物上市后，MRD 检测同样可以作为是否用药的辅助治疗。

药企可为 MRD 检测企业提供大量样本，加速产品开发。实体瘤 MRD 检测技术的研发存在两大关键点：一是技术能力，二是样本能力。优异的技术能力和样本能力相结合，是保证产品性能、加快研发速度的核心。

对 MRD 检测企业来说，药企拥有大量使用金标准检测的临床样本，可以在长期跟踪之后，明确知道每一个样本患者是否复发。这样，MRD 产品就能基于大量的样本数据来进行验证，样本量越大，能够寻找到确定出的阈值就越准确。最终，这些样本一方面可加速产品研发，一方面可实现产品性能优化。

同时，对于检测企业来说，可以在临床试验中植入 MRD 检测、开发伴随诊断产品，与药企实现合作共赢。

FDA 发布产业指导草案，鼓励 MRD 检测用于早期实体瘤治疗药物的开发。2022 年 6 月，FDA 发布了关于 ctDNA 在早期实体瘤药物开发中应用的产业指南草案，鼓励通过 ctDNA 进行 MRD 的检测用于早期实体肿瘤治疗药物的开发。草案指出，ctDNA 检测不但能够筛选含有靶向突变的患者，纳入临床研究，基于 ctDNA 的 MRD 更可能用于富集高复发风险的患者，衡量治疗反应，甚至作为早期研究终点。MRD 检测正在成为药物开发不可或缺的一部分，可显著提高药物开发效率。

在全球，精准诊断公司与药企合作已成为 MRD 检测产品开发的重要模式。比如，Grail 已与 Amgen、阿斯利康、BMS 这三家全球制药公司达成 MRD 检测开发协议，基于血液 ctDNA 甲基化技术来检测早期癌症患者的 MRD，以获得丰富的临床样本数据、分摊研发成本。此外，葛兰素史克也与 Adaptive Biotechnologies 合作，在血液瘤临床试验中使用 clonoSEQ。

药企在和 MRD 检测企业合作时最看重的是 MRD 检测企业的专业能力，包括 MRD 产品的质量、性能和临床证据，同时还可能考虑检测企业是否具备和药企合作报证的能力。

随着 MRD 检测的价值和意义广泛受到认可，未来精准诊断企业与药企就 MRD 检测产品进行合作将越来越普遍。另外，在 IVD 注册和渠道上，双方还有合作可能。而随着国内 MRD 检测赛道逐渐成熟，如伴随诊断和早筛一样，出现竞争白热化现象同样不可避

免。但高质量产品始终是市场的稀缺资源，覆盖广度、布局深度，以及拥有技术、临床验证等综合能力，将成为企业的制胜之道。

3.3 赋能：NGS 自动化解决“最后一公里”问题

目前，MRD 检测行业商业化主要存在认知和支付上的难点。认知上，一方面是技术尚未形成统一标准，还需要临床数据的积累及相关的专家共识去推动；另一方面是市场上对医生和患者的教育还不够；支付上，由于目前没有获批产品，所以均需自费，并且和保险公司的合作基本没有，两年半时间涵盖 5 次左右的 MRD 检测收费一般在 2-3w，价格不低。虽然理论上 MRD 检测的卫生经济学效益高，但是，目前 MRD 检测技术不够成熟、并没有作为金标准，只是作为辅助决策，所以，目前的普惠性还不够。

另外，由于 MRD 动态监测的周期较长，对于从外地来检测的患者，在测得 1 次 MRD 阴性后的患者依从性可能更差，患者管理也是问题，虽然也有终身监测、不限次数的 MRD 检测，但是这需要根据不同癌种的生存率综合考量其成本。

同时，MRD 检测产品在获批上有一定难度。究其根本，主要是 MRD 检测产品的临床有效性验证还不够。从临床的角度，MRD 检测产品怎么配合辅助治疗，不同的癌种、不同的方法学上阈值如何判定仍是问题。比如 MRD 检测阳性后是否是临床终点？该如何调整治疗方案？MRD 检测阴性后是否进入药物假期？这些都还需要更多的数据来证明。

从监管的层面，MRD 监测产品更看重的是解决实际临床问题，必须要有明确的临床场景才能进入审批，审批要做性能验证、注册检验，以评价试剂盒的效能，这里需要用到企业自研标准品和国家标准品。然而，目前并没有国家标准品供参考，也没有 MRD 检测产品的临床试验标准与流程相关的文件，整体标准化不够，还需要较长的时间铺垫。

比如，临床有效性需要在小型的临床研究中获得了临床有效性才走向实际审批，从 2021 年、2022 年到今年，诸多临床研究正在开展，这一时间轴虽长，国内企业、专家正积极推动其发展。

NGS 技术的临床可及性限制了其整体渗透进度。近年来，NGS 技术在各级医院中的普及程度不断提高，但具体到不同医院，他们为患者提供高通量基因测序的实施路径差别很大。比如，在肿瘤患者相对集中、医疗资源比较丰富的大三甲医院，有条件引入设备在院内落地，无疑会大幅提高 NGS 检测效率，但更多的医院或受制于通量，或基础条件有限，涉及 NGS 检测时，仍需要第三方检验所做技术支持。

如今，肿瘤 NGS 技术落地临床的可行性已经在一定程度上得到验证，但是，NGS 的典型困境包括操作繁琐、实验难度大、人员要求高、实验室空间不足，单次操作通量低，

临床样本的异质性，带来临床实验的多样性、复杂性，以及环境、设备、人员等一系列问题导致的实验不稳定等。在许多原本存在需求的场景，NGS 技术并不能很好地嵌入临床流程，导致整体渗透进展缓慢。

目前的临床 NGS 可及性方案包括和医院共建 NGS 实验室、NGS 自动化等。我们在《2022 伴随诊断行业研究报告》中对共建实验室有详细介绍，认为共建 NGS 实验室可以帮助医院搭建 NGS 的基础设施和技术培训，开展诸多 NGS 项目。同 LDT 试点一样，共建 NGS 实验室是 LDT 到 IVD 过渡的中间形态，最终的目的是实现产品 IVD，同时利于医院监管。

NGS 自动化解决临床落地的最后一公里。NGS 自动化可以将 NGS 检测系统从样本前处理、核酸提取、文库构建、杂交捕获、高通量测序等湿实验环节，生信数据分析、医学注释解读、报告出具等干试验环节及全流程质控进行系统集成。实现 NGS 检测从样本到报告一键式、智能化、全自动完成，大幅提高临床 NGS 检测的效率和临床可及性。

比如，精准诊断企业通过嵌入医院的信息化系统，为医院提供汇总患者信息、临床信息、样本信息、实验数据、质控系统等 NGS 全流程的完整数据流，实现 NGS 全流程数据的自动搜集、存储、动态分析及可视化展示以及院内基因检测大数据的深化集成，为院内 NGS 实验室搭建起一套以真实数据为基础的数据平台，全面深化院内肿瘤基因检测数据的积累与高效利用。

同时，企业可以为医院提供样本等方面的数字化管理服务。MRD 检测的周期长，每次检测后需要对样本进行管理，同时，由于肿瘤的异质性，样本间的差别可能很大，这给样本的管理带来巨大挑战，这里，数字化管理是必要的。

“整合式”平台技术得到政策鼓励。2022 年 4 月 8 日，由广州市人民政府办公厅印发的《广州市战略性新兴产业发展“十四五”规划》强调，在医学检验领域，提出积极支持实验室自建检测方法（LDT）试点，鼓励开发“整合式”平台技术，研发高端检验检测一体化设备，攻克仪器的稳定性、可靠性、微型化和智能化等关键技术。

目前，这种“整合式”的平台技术应用还处于初期阶段，随着 NGS 技术的普及和 MRD 检测技术的成熟，应用将越来越广泛。

综上，MRD 检测行业现有的商业模式以 LDT 为主、药企合作为辅，国内 LDT 政策不断规范，两份 LDT 院内试点文件于 2023 年陆续发布，目前，LDT 院内试点进入实施阶段。模式上，MRD 检测企业和药企可实现合作共赢，并可为医院提供 NGS 自动化服务。

- 2023 年，两份 LDT 院内试点重磅文件发布，国内 LDT 试点正式进入实施阶段。上海 LDT 试点文件要求更细致，目前已公布了 10 家试点医院，北京 6 家、上海 4 家。
- 两份 LDT 院内试点的文件旨在强监管、控风险，将医疗机构作为主体责任方。一方面，对医院的资质要求高、管理细则要求严格；另一方面，在院企合作上，要求双方划分权责。
- MRD 检测企业和药企在药物上市前后都可合作，加速新药研发，实现互利共赢，FDA 发布产业指导草案，鼓励 MRD 检测用于早期实体瘤治疗药物的开发。药企注重 MRD 企业产品的质量、性能、临床证据及合作报证能力。
- 近年，NGS 技术的临床可及性逐渐改善，NGS 自动化可实现 NGS 检测从样本到报告一键式、智能化、全自动完成，大幅提高临床 NGS 检测的效率和 NGS 的临床可及性。



趋势

MRD检测应用拓展
LDT将不断规范

第四章 趋势：MRD 检测应用拓展，LDT 将不断规范

4.1 应用：场景拓展，干预治疗是重点方向

MRD 检测作为伴随诊断后的风口，实体瘤 MRD 检测的应用有所拓展。一方面，从围术期拓展到整个肿瘤诊疗周期；另一方面，MRD 检测将扩展应用到更多癌种。同时，诸多干预性研究或将改变临床指南和治疗格局，药物假期即是 MRD 检测干预治疗的应用之一。

MRD 检测相关的干预性研究正在进行，或将改变临床指南和治疗格局。目前，作为围术期治疗效果和复发监测的重要手段、MRD 检测辅助治疗的临床意义不断被证实。但是，从“证明有效”到“如何干预”才是解决临床问题的关键。比如，基于 MRD 检测结果如何调整治疗方案，是否加药、换药、用药时间如何安排等，临床医生开始探索 MRD 作为生物标志物进行临床干预性的研究。

当前，有多个 MRD 检测相关的干预性研究正在进行，如 CIRCULATE-US、COBRA、CIRCULATE-Japan、DYNAMIC-III 等，这些研究或将改变现有的临床指南和治疗格局。另一方面，不同肿瘤、不同方法学的 MRD 检测阈值如何判定也需要在接下来的研究中逐步确定。

药物假期于患者意义重大，MRD 检测结果是药物假期的重要指标。药物假期即长期使用某种药物后主动停止一段时间，其意义在于减少治疗的副作用，降低耐受性，使患者获得更久的药物使用时间，同时还能帮助患者减轻一定的经济负担。MRD 检测可以指导患者是否可以进入药物假期，如 MRD 阴性，则可以考虑进入药物假期；如 MRD 阳性，则需要继续用药或更换治疗方案，以提高术后无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)。

目前，药物假期需要达到以下三个标准：（1）通过 CT、MR 或 PET/CT 检查，没有发现明显可测量病灶；（2）MRD 阴性；（3）CEA 阴性。进入药物假期的患者，每 3 个月进行一次随访，如果随访期间上述任何一个标准不达标，则需重新进行靶向治疗。

据 DYNAMIC 研究显示，对于 II 期结肠癌患者，根据 MRD 的检测结果显示指导辅助治疗策略，可以在不影响患者总体无复发生存期的前提下，降低接近 50% 的术后辅助化疗率；IMvigor010 回顾性数据分析显示，对于高危肌层浸润性尿路上皮癌患者，MRD 阳性患者可以从阿替利珠单抗治疗中获益，疾病复发风险降低了 42%，总生存期 (OS) 延长了 41%。

4.2 创新：多检测联合是未来创新方向，突变+甲基化是主流

突变+甲基化等联合检测是接下来技术上主要创新的方向。毋庸置疑，突变是目前主流的检测方式，然而，单一的检测可能不够全面，而甲基化的信号比较集中，为检测提供了比较强的信号簇，在低频的 ctDNA 中灵敏性和特异性更高，是 2022 年发表的《Cancer Discovery》专刊里重点提出的一个新的特征。突变+甲基化的多组学联合检测可提高检测性能，也是目前国内外在技术创新上主要探索的方向。比如，Guardant Health 的 MRD 检测产品联合体细胞突变+甲基化突变两个维度作 ctDNA 评估，队列显示可有效预测肠癌的临床复发。

同时，在早筛方面利用更广泛的信号、多维度的模型来去做检测，也是多组学比较热门的应用探索领域。突变+甲基化的整体难点在结果的判断和解释上，比如，如果用突变+甲基化这两个指标去判定 MRD 阴性或阳性，出现双阳则是阳性，出现单阳应该怎么去判读以及为什么这样判读，这需要更多的底层生物学研究才能突破。

4.3 模式：进入 LDT 试点具有先发优势，但不是终点

LDT 进院即为门槛，不同合作的认可度或有差异。目前，医院作为风险的主要承担方，对与之合作的 LDT 项目、企业资质要求必然不低，因此，能进试点医院参与合作本身就是壁垒。壁垒之下，产品的认可度必然不同，关于 NGS 的 LDT 产品，美国有获批的途径而国内没有。在今年 LDT 在医院试点不断落实的背景下，国内或将以 LDT 进院而非设置获批途径的形式建立门槛、获得“合法”身份。

随着 LDT 试点的展开，企业间的竞争或将围绕 LDT 产品合作的医院展开。LDT 在哪里做将是一个新的衡量标准，对大三甲试点医院的渠道之争也会开启，能走下去的依然是研发能力、市场能力兼具的企业。已入院本地开展的 LDT 项目，或有机会优先进入 LDT 目录，并获得“合法”身份。其他未入选项目，在试点阶段或保持默许状态，但从长期来看，一旦 LDT 政策运转成熟，新项目进入 LDT 目录或是项目开展的必要条件。

能进入试点医院开展的 LDT 项目将具有先发优势，但 LDT 试点不是终点。虹吸效应下，这一阶段的 LDT 试点医院及合作企业或将集中在头部，能和试点医院合作的 LDT 项目将具有先发优势，不论是在数据上还是品牌影响力上都将给企业带来益处。但 LDT 并不是终点，临床需求和 IVD 导向下的退出机制将鞭策企业注重研发、提升产品能力。新的模式下，LDT 的规范性将进一步加强。

特别鸣谢（按调研访谈顺序）：

求臻医学高级产品经理刘晟先生、慧算基因 CEO 夏林女士、慧算基因 CTO 王慧勇先生、臻和科技创始人兼 CEO 杜波先生、臻和科技首席科学官陈维之博士、吉因加产品总监龚玉华女士等。

参考资料：

- 1、中国抗癌协会：《液体活检——中国肿瘤整合诊治技术指南 2023 》
- 2、吴一龙等：《非小细胞肺癌分子残留病灶专家共识》
- 3、张嘉涛，杨学宁，吴一龙：《引领肺癌治疗新时代的标志物——微小残留病灶》
- 4、臻和科技：《招股说明书》
- 5、蛋壳研究院：《2022 伴随诊断行业研究报告》
- 6、头豹研究院：《MRD 动态监测与癌症术后治疗策略革新》

免责声明：本报告的信息来源于已公开的资料和访谈，蛋壳研究院对信息的准确性、完整性或可靠性不作保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映蛋壳研究院于发布本报告当日的判断，过往表现不应作为日后的表现依据。在不同时期，蛋壳研究院可能发布与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。蛋壳研究院不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，蛋壳研究院对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

版权声明：本文档版权属于蛋壳研究院/北京蛋黄科技有限公司，未经许可擅用，蛋黄科技保留追究法律责任的权利。

蛋壳研究院（VBR）：蛋壳研究院关注全球医疗健康产业与信息技术相关的新兴趋势与创新科技。蛋壳研究院是医健产业创投界的战略伙伴，为创业者、投资人及战略规划者提供有前瞻性的趋势判断，洞察隐藏的商业逻辑，集合产业专家、资深观察者，尽可能给出我们客观理性的分析与建议。

研究人员：



崔璐璐 高级研究员